

# ACTA PHYSIOLOGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM  
HUNGARICAE

ADIUUVANTIBUS

E. ERNST, B. ISSEKUTZ SEN., G. IVÁNOVICS, N. JANCsó,  
K. LISSÁK, E. T. SZÖRÉNYI

REDIGIT

F. B. STRAUB

SUPPLEMENTUM  
TOMUS V.



MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA  
BUDAPEST, 1954

ACTA PHYSIOL. HUNG.





I. WENT

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## Neue Gesichtspunkte in der Kreislaufforschung

Die dynamische Betrachtungsweise der Regulation der Funktionen beruht auf dem Grundsatz, dass jede Funktion die Bedingungen für eine entgegengesetzt gerichtete Funktion schafft. Das vorliegende Referat setzt sich zum Ziel, den Mechanismus der Kreislaufregulation im Lichte dieser Betrachtungsweise zu untersuchen.

*I. P. Pawlow* wies bereits in den siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts darauf hin, dass sich die ständige Höhe des Blutdruckes als das Endergebnis zweier entgegengesetzter Tendenzen, der pressorischen und depressorischen Wirkung ausbildet. In diesem Regulationsmechanismus spielen neben neuronalen Faktoren auch die mit diesen untrennbar verbundenen humoralen Faktoren eine massgebliche Rolle. Auf diesen Umstand wurde die Aufmerksamkeit durch die infolge der depressorischen Wirkung von einerseits Azetylcholin und andererseits Histamin sekundär auftretende Blutdruck-erhöhung gelenkt. Die Erklärung für diese Erscheinung ist, dass beide depressorischen Mittel durch die sympathischen und chromaffinen Strukturen als Reiz für die Mobilisation bzw. Bildung von Adrenalin wirken. Diese sich in der Adrenalin-Histamin-Relation abspielende »Gegenregulation« geht auch im umgekehrten Verhältnis vor sich. Die durch den von Adrenalin ausgeübten Reiz erfolgende Histaminmobilisation ist an die Intaktheit der Interoceptoren des Sinus caroticus und des Aortabogens gebunden, das physiologische Gleichgewicht der humoralen Faktoren wird also durch einen Neuroreflexmechanismus gewährleistet.

Sowjetische Forscher wiesen bereits in den dreissiger Jahren wiederholt darauf hin, dass in der peripheren Autoregulation des Herzens ein humoraler Mechanismus die entscheidende Rolle spielt. Die die Herztätigkeit hemmenden Wirkstoffe — wie Azetylcholin und Histamin — üben eine »zweiphasige« Wirkung aus; die entgegengesetzte sekundäre Wirkung wird durch Adrenalin und Noradrenalin hervorgerufen, die durch den Reiz der Depressorstoffe freierwerden. Die ähnlich geartete zweiphasige Wirkung des Adrenalins und die infolge des Reizes von Adrenalin eintretende Azetylcholinmobilisation sind



gleichfalls experimentell bewiesen. Das Adrenalin und das Azetylcholin bzw. Histamin stehen also in ständiger Wechselwirkung miteinander, und zwar derart, dass jedes von ihnen als Reiz der antagonistischen Mobilisation bzw. Bildung wirkt. Diese Wechselwirkung spielt in der peripheren Regulation der Funktionen eine bedeutende Rolle. Dieser Mechanismus kann auch an isolierten Organen (Säugerherzpräparaten) nachgewiesen werden. An isolierten Organen kann jedoch die durch Azetylcholin oder Histamin hervorgerufene Adrenalinmobilisation nur an völlig frischen Präparaten und höchstens 2 — 3mal ausgelöst werden. Dagegen lässt sich an intakten Tieren und unter physiologischen Verhältnissen, wo die nervöse Verbindung des Organs mit dem normal funktionierenden Zentralnervensystem unversehrt ist, dieselbe Erscheinung praktisch beliebig oft nacheinander reproduzieren.

Diese auf der antagonistischen Mobilisation beruhende und durch die Interoceptoren sowie durch die trophische Innervation bedingte neuro-humorale Kontrolle ermöglicht eine neue Deutung des Problems der umgekehrten Wirkung der Mediatoren und der gesteigerten Empfindlichkeit der denervierten Strukturen gegenüber chemischen Reizstoffen.

M. BAUMANN, I. BANGA

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHES LABORATORIUM DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN  
UND I. INSTITUT FÜR PATHOLOGISCHE ANATOMIE UND EXPERIMENTELLE KREBSFORSCHUNG  
DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## **Elektrophoretische Untersuchung des Elastolysats**

Das Elastolysat, das mittels Elastase gelöste Produkt des Elastins, wurde verschiedenen chemischen und physikalisch-chemischen Untersuchungen unterworfen.

Laut Molekulargewichtsbestimmungen (*K. Bárány, L. Hegedűs*) besteht es in nahezu gleichem Verhältnis aus Teilchen von ungefähr 2000 und 20 000 Molekulargewicht.

Mit Eiweiss-Fällungsmitteln kann es nicht präzipitiert werden, es enthält keine freie Aminosäuren, gibt jedoch die Biuretreaktion quantitativ. Auf Grund dessen können wir annehmen, dass es ein Polypeptid ist.

Im *Tiselius*-schen Elektrophoreseapparat untersuchten wir das Elastolysat in einem Medium von 0,1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  bei pH 9,5 nach Inaktivierung des Enzyms durch Sieden. Hier teilt es sich in drei Hauptkomponenten. Der langsamste Komponent (No. 3) löst sich gut von den zwei anderen los, welche beisammenbleiben (No. 1 und No. 2). Aus der Analyse der elektrophoretischen Kurven ergibt sich das folgende Ergebnis:

Der I. E. P. der Komponente No. 1 — No. 2 liegt bei pH 3,5, der des No. 3 bei pH 9,5. Das Verhältnis von No. 1. und No. 2 zu No. 3 ist ungefähr 50—50%.



Wenn wir das Elastolysat ebenfalls im Tiseliusschen Apparat präparativ fraktionierten, fanden wir, dass Komponent No. 3 von No. 1 — No. 2 verhältnismässig leicht gereinigt werden konnte, dagegen fanden wir, dass No. 3 in No. 1 und No. 2 selbst nach wiederholter Reinigung vorhanden war, und zwar mit der Verdünnung in wachsender Menge parallel. Bei der Anfangskonzentration des Elastolysats, also in 3%iger Verdünnung, sind No. 1 mit No. 2 und No. 3. in etwa je 50%igem Verhältnis zu finden, bei ungefähr 1%iger Konzentration wird No. 1 und No. 2 sozusagen völlig abgebaut. Folglich entsteht aus den Komponenten No. 1 — No. 2 ständig No. 3. Dieser Prozess setzt sich so lange fort, bis No. 1 — No. 2 sich nicht bis an die Grenze der Nachweisbarkeit vermindern.

Da die Enzymfunktion ausgeschaltet wurde, handelt es sich um eine spontane Reaktion.

Die Elastase spaltet das Elastin also in ein Polypeptid von etwa 20 000 Molekulargewicht ab, welches sich durch spontane Reaktionen weiter zersetzt.

#### I. BANGA

I. INSTITUT FÜR PATHOLOGISCHE ANATOMIE UND EXPERIMENTELLE KREBSFORSCHUNG  
DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### Die Verwandtschaft von Elastin und Kollagen auf Grund des Wirkungsmechanismus der Elastolyse

Sehr viele Literaturangaben sprechen dafür, dass die zwei Struktureiweisskörper der Bindehaut, das Elastin und das Kollagen, von ähnlichem Aufbau sind. Besonders die mit dem Elektronenmikroskop erhaltenen Ergebnisse scheinen diese Auffassung zu bestätigen. Nach der Herstellung von reiner Elastase tauchte die Frage auf, warum die Elastase nicht auch das Kollagen löst, wenn das Elastin und das Kollagen von gleicher Struktur sind. Der Grund hierfür dürfte darin liegen, dass die Menge der Glutamin- und Asparaginsäure im Kollagenmolekül 6—8mal so gross ist wie im Elastin. Diese Säuren binden wahrscheinlich das Mukopolysaccharid, welches das Kollagenmolekül mit einer Hülle umgibt; die Hülle verhindert dann, dass die Elastase auf die für sie aktiven Molekülgruppen eine Wirkung ausübe. Wenn das native Kollagen durch Hitze kontrahiert wird, so wird der grösste Teil des Makopolysaccharids vom Molekül abgespalten — das Kollagen verliert seine Quellfähigkeit — und wird durch Elastase löslich. Während der Elastolyse des Kollagens gibt es ähnlich wie bei der Elastolyse des Elastins keine Proteolyse, also auch keine Hydrolyse der Peptidbindungen, während des Lösungsprozesses werden nur die Säureamide der im Kollagen befindlichen Dikarbonsäuren abgespalten. Das Wesen der Elastolyse besteht darin, dass während des Lösungsprozesses 30—45% der das Eiweiss bildenden Aminosäuren in ein Polypeptid umgewandelt werden,



das reduzierende, Brom und Jod verbrauchende Bindungen enthält. Der Brom- und Jodverbrauch kann, im Gegensatz zur bisherigen Auffassung, nur zum geringen Teil auf das Kohlehydrat zurückgeführt werden, da dieser Prozess auch in Gegenwart von Borat vor sich geht. Andererseits vermag aber das durch die Elastolyse entstandene Polypeptid nicht Kupfer in grösserem Ausmasse zu reduzieren. Laut qualitativen Untersuchungen werden diese Reduktionsgruppen nach Behandlung mit Phosphorwolframsäure Schiff-positiv. Gleichfalls eine positive Reaktion geben sie (spontan) — ohne Behandlung mit Lauge — mit *Ehrlichschem* Reagens (p-Dimethylaminobenzaldehyd), was den Schluss zulässt, dass die Reduktion durch labile Pyrrolringe hervorgerufen wird. Durch die Tatsache, dass diese Reduktionsgruppen im Laufe der Elastolyse gleicherweise aus Elastin, Kollagen und sogar aus Gelatine entstehen können, wird die Annahme unterstützt, dass die Anordnung gewisser Aminosäuren in allen drei Stoffen gleich ist.

G. SZABOLCSI, T. KELETI, A. LENDVAI, T. GARZÓ

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN UND ELEKTRONEN-  
MIKROSKOPISCHES INSTITUT DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, BUDAPEST

## Untersuchung über die Regeneration von zerstörten Hefezellen im sterilen Filtrat

Aus dem durch Seitzfilter durchgesaugten zellfreien, sterilen Filtrat von *Saccharomyces cerevisiae* - Zellen kann wieder Hefe gezüchtet werden.

Aus dem Filtrat von Hefezellen, die durch Ultraschall zerstört wurden, trat die Regeneration — im Herbst und im Winter, zur Zeit des festgestellten Regenerationsoptimums — zu 39%, aus dem Filtrat mechanisch (mit Quarzsand) zerstörter Hefezellen zu 100% ein.

Der Verlauf der Züchtung wurde im Mikroskop und im Elektronenmikroskop verfolgt. Dieser Prozess spielt sich in fünf Stadien ab: a) lebensfähiger Eiweissstoff (lebendige Substanz), b) kokkusartige Zellen, c) kokkobazillenartige Zellen, d) »Kleinhefe« und e) regenerierte Hefe.

Wenn man die kokkusartigen Zellen nicht unter Verhältnissen züchtet, die der Entwicklung zu Hefezellen adäquat sind (melassehaltiger Agar, 25° C), sondern optimale Verhältnisse für die Entwicklung der Bakterien schafft (Pferdefleischagar, 37° C), so kann ihre Weiterentwicklung zu Hefezellen verhindert und ihre Züchtung in Reinkultur gesichert werden. Aus dieser Reinkultur kann aber unter entsprechenden Verhältnissen durch die obenerwähnten Übergangsformen wiederum die Züchtung von Hefe erfolgen.

Die aus dem zellfreien Filtrat regenerierte Hefe stimmt morphologisch mit der Ausgangshefe überein. Die Ausgangshefe assimiliert nur Glukose, Fruktose und deren Di- und Polysaccharide, während durch die regenerierten



Hefezellen — nach den bisherigen Versuchsergebnissen — alle 18 von den Verfassern ausprobierten Kohlenstoffquellen assimiliert wurden.

T. KELETI

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, BUDAPEST

## Untersuchung der Fermentation und der Zellatmung während der Zellentwicklung der lebendigen Substanz der Hefe

Das zellfreie Filtrat von *Saccharomyces cerevisiae*-Zellen weist keine mit der Warburgschen Methode messbare Fermentation auf, wobei auch seine Zellatmung minimal ist. Gleichzeitig geht jedoch in diesem Filtrat eine Regeneration der Hefezellen vor sich. Auch in Gegenwart von Glukose-1-phosphat, Glukose-6-phosphat bzw. Fruktose-1,6-diphosphat konnte keine messbare Fermentation festgestellt werden.

Die Züchtung der Hefezellen aus dem sterilen Filtrat kann gleicherweise unter aeroben wie auch unter anaeroben Verhältnissen erfolgen. Sie geht auch dann vor sich, wenn man dem Filtrat verschiedene Fermentgifte ( $\text{HCN}$ ,  $\text{NaF}$ ,  $\text{HgCl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{JCOOH}$ ,  $\text{NaN}_3$ ) zugibt.

Die erste Übergangsform, die kokkusartige Zelle — die in Reinkultur hergestellt wurde —, weist eine starke Zellatmung und eine schwache Fermentation auf.  $Q_{\text{CO}_2}^{\text{N}_2} (26^\circ \text{C}) = + 9,45$ ,  $Q_{\text{O}_2}^{\text{Luft}} (26^\circ \text{C}) = - 27,1$  in Gegenwart von Glukose und  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ .

Auf Grund dieser Ergebnisse darf man die Folgerung ziehen, dass bei der Regeneration der *Saccharomyces cerevisiae* im sterilen Filtrat die lebendige Substanz sich die zur Zellbildung notwendige Energie nicht mit Hilfe der Atmung und der alkoholischen Vergärung beschafft. Die Lebensfunktion des ersten Zellelementes ist bereits untrennbar mit der Tätigkeit seines Oxydations- und Fermentationsenzymsystems verbunden.

F. B. STRAUB, GY. GÁRDOS

CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## K-Akkumulation in menschlichen Erythrozyten

Durch die Methode der reversiblen Hämolyse wurden menschliche Erythrozyten dargestellt, in denen das Na-Ion im Übergewicht ist und die Fruktose-diphosphat enthalten. Solche Erythrozyten akkumulieren K-Ionen der Konzentrationsgradienten gegenüber, bei niedriger äußerer K-Ionen-Konzentration. Die Akkumulation kann durch Arsenat und Fluorid völlig gehemmt werden.



Dies beweist, dass nicht irgendein Teilprozess der Glykolyse, sondern das durch die Glykolyse synthetisierte ATP allein zur Akkumulierung nötig ist.

Durch Zusatz von sehr konzentrierter saurer ATP-Lösung zu den in hypotonischem Medium befindlichen menschlichen Erythrozyten, können solche Zellen gewonnen werden, deren ATP-Gehalt das 10fache des normalen Wertes erreicht. Solche Zellen häufen K-Ionen ohne jede Glykolyse sehr intensiv an, eine Beobachtung, die die obenerwähnte Folgerung weiter verstärkt.

Zellen von hohem ATP-Gehalt akkumulieren kein K in Gegenwart von Fluorid. Dies weist darauf hin, dass das ATP mittels irgendeines durch  $Mg^{++}$ -Ion katalysierten Prozesses für die Anhäufung verwertet wird.

S. MÁNYAI

CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Stoffwechselveränderung im Laufe der Entwicklung der Erythrozyten

Die hochgradige Makrozytose des Blutes in neugeborenen Ratten ist eine aus dem Schrifttum bekannte Tatsache. Deren Erklärung ist, dass die Bildung der Erythrozyten relativ spät im intrauterinen Leben beginnt und bei der Geburt noch nicht beendet ist. Dadurch unterscheiden sich grundlegend Blutbildung und Erythrozyten des neugeborenen Tieres von denen der erwachsenen Tiere.

Ziel unserer Untersuchungen war, dass wir hinter diesen morphologischen Unterschieden biochemische Unterschiede in den Erythrozyten suchten. Wir setzten die Glykolyseintensität der Erythrozyten von Ratten verschiedenen Alters zum Gegenstand unserer Untersuchung, sowie den Adenosintriphosphat-(ATP) Gehalt, vom letzteren stellten wir schon früher fest, dass es vom Blut auf einem sehr beständigen Niveau gehalten wird.

Wir bestätigten in unseren Versuchen, dass der durchschnittliche Durchmesser der Erythrozyten von neugeborenen Ratten um mehr als  $3,5 \mu$  grösser ist als der von erwachsenen. Wir beobachteten den zeitlichen Verlauf dieser Verminderung. Zugleich stellten wir auch fest, dass diese Veränderung der Blutbildung nicht nur in der Grösse, sondern auch im Stoffwechsel der Erythrozyten zum Ausdruck gelangt. Die Erythrozyten der neugeborenen Ratten enthalten nahezu sechsmal soviel ATP wie die der erwachsenen; die Intensität ihrer Glykolyse ist etwa die Dreifache der erwachsenen. Mit der durchschnittlichen Volumenänderung der Erythrozyten ändert sich die in der Volumeinheit der Zellen befindliche Menge ATP bzw. die produzierte Milchsäure. Während sich also das durchschnittliche Volumen der Erythrozyten auf ein Viertel von dem der Neugeborenen vermindert, sinkt die in einer Zelle befindliche ATP Menge auf  $\frac{1}{24}$ . (Die ATP-Menge in einem ml vermindert sich auf  $\frac{1}{6}$ .)



Bei schwangeren Ratten, die mit Vitamin B<sub>12</sub> behandelt wurden, konnte die Blutbildung der Embryos beschleunigt werden. Die Erythrozyten der aus solcher Schwangerschaft stammenden Neugeborenen sind signifikant kleiner; ihr ATP-Gehalt um 36% niedriger als in den Kontrolltieren. Mit diesem Versuch bekräftigten wir jene Wahrnehmung, dass im Laufe der Entwicklung der Erythrozyten deren morphologische Veränderung mit sehr tiefgehenden Veränderungen des Zellenstoffwechsels verbunden ist.

T. GARZÓ, Á. ULLMANN

CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Angaben über den Stoffwechsel von konservierten roten Blutkörperchen

Während der Lagerung vermindert sich die Geschwindigkeit der in den roten Blutkörperchen vor sich gehenden Glykolyse. Je nach der Qualität des Stabilisators sinkt die Geschwindigkeit der Glykolyse nach 2—5 Wochen bereits unter die messbare Grenze. Es wurde nunmehr untersucht, ob für die Verminderung der Geschwindigkeit der Glykolyse das glykolytische System als Ganzes oder nur einzelne Glieder davon verantwortlich sind.

Hämolysate von roten Blutkörperchen sind bereits in frischem Zustand imstande, eine grössere Menge Hexosediphosphat (HDP) als Glukose als glykolytisches Substrat zu verbrauchen. (Mit unversehrten Blutkörperchen kann dieser Vergleich nicht durchgeführt werden, da das HDP nicht durch die Membran des Blutkörperchens zu dringen vermag.) Es konnte festgestellt werden, dass nach 21 Tagen, wenn die Fermentation der Glukose kaum mehr messbar ist, das Hämolysat noch immer imstande ist, das HDP stark umzusetzen.

Auf Grund dieser Beobachtung hat es den Anschein, dass die Hauptursache für die Verminderung der Geschwindigkeit der Glykolyse in der Verminderung der Aktivität liegt, welche der die Glukose phosphorylierende Mechanismus aufweist.

Im Laufe der ausgeführten Versuche wurde festgestellt, dass die Aktivität des obigen Mechanismus (Hexokinase-Aktivität) in Gegenwart von SH-Schutzmitteln zum grössten Teil wiederhergestellt werden kann.

Die Glykolyse von unversehrten, frischen roten Blutkörperchen geht in Gegenwart von SH-Schutzmitteln in ungefähr der gleichen Geschwindigkeit vor sich wie ohne diese. In Hämolysaten, die Nikotinsäureamid enthalten, ist der Phosphorylierungsmechanismus schon beschädigt, doch kann er durch Thioglykolsäure zum grössten Teil wiederhergestellt werden. Nach mehrwöchiger Lagerung, wenn die glykolytische Aktivität auch in den intakten roten Blutkörperchen bereits stark herabgesetzt ist, steigert sich diese Aktivität in



bedeutender Weise, wenn dann SH-Schutzmittel zugegeben werden. Dieses Verhalten dürfte wohl eine längere Aufrechterhaltung des Stoffwechsels von konservierten roten Blutkörperchen ermöglichen als bisher.

Versuche zur praktischen Verwertung dieser Erscheinung sind im Gange.

V. SZÉKESSY-HERMANN, J. ZOMBORI

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## **Zusammenhang zwischen Adenylsäuredesaminase und Struktureiweisskörpern des quergestreiften Muskels**

Die während der Funktion des Muskels auftretende Ammoniakbildung, der rasche Austausch des Aminostickstoffes der Adenylsäure im Muskel sowie die Tatsache, dass auch das reinste, aus quergestreiften Muskeln hergestellte, mit den bekannten Eiweissuntersuchungsmethoden als homogen befundene Myosin eine bedeutende Adenylsäuredesaminase-Aktivität aufweist, wirft von neuem die Frage des Zusammenhanges zwischen der Adenylsäuredesaminase und den Struktureiweisskörpern des Muskels auf.

Bisher waren alle Versuche, die Aktivität der Adenylsäuredesaminase und der ATPase des Myosins mit den üblichen Eiweissfraktionierungsmethoden zu trennen, erfolglos geblieben. Nur *Engelhardt* gelang es, die Desaminase auf Grund ihrer erhöhten Wärmestabilität vom Myosin zu trennen, doch zeitigten seine Versuche zur Darstellung einer desaminasefreien ATPase keine befriedigenden Ergebnisse.

Auf Grund der von den Verfassern durchgeführten Untersuchungen gelang es nun, die Frage des Zusammenhanges zwischen Adenylsäuredesaminase und Myosin zu klären. Es wurde dabei einerseits festgestellt, dass bei Myosin, das eine Desaminase-Aktivität besitzt, die Trennung der Desaminase und ATPase auf wesentliche Schwierigkeiten stösst; andererseits ergab sich aber, dass bei Verwendung einer schon anlässlich der Extraktion aus dem Muskel entsprechend ausgewählten Extraktionslösung die Isolierung von desaminasefreiem Myosin und von Desaminase leicht erfolgen kann.

Das eine Desaminase-Aktivität aufweisende Myosin kann also als ein Myosin-Desaminasekomplex aufgefasst werden. Durch entsprechende Veränderung der Extraktionsbedingungen ist es möglich, aus demselben Muskel entweder nur Desaminase (*Schmidt*-Desaminase) oder den Myosin-Desaminasekomplex (das sogen. kristallinische Myosin), oder aber gleichzeitig Myosin und Desaminase in gesondert isolierbarer Form zu extrahieren. Auffallend ist in dieser Beziehung die Ähnlichkeit zwischen dem Myosin-Desaminasekomplex und dem Aktomyosin, welches zwar ebenfalls einen homogenen Eiweissstoff darstellt, aber dennoch aus dem Muskel nicht nur als Aktomyosin, sondern auch gesondert in Form von Aktin und Myosin gewonnen werden kann.



M. BÁRÁNY, N. A. BÍRÓ, J. MOLNÁR

BIOCHEMISCHES INSTITUT UND CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

**Herstellung enzymfreien Aktins durch Umfällung mit Magnesium**

Durch eine verbesserte Herstellung des trockenen Muskelpulvers sowie durch wiederholtes Umfällen der Rohaktinlösung mit 0,025 M  $\text{MgCl}_2$  arbeiteten die Autoren eine neue Methode zur Reinigung des Aktins aus.

Das gereinigte Aktin ergab mit Myosin in jedem Fall eine höhere Viskosität als das ursprüngliche rohe Aktin. Die mit der eigenen Methode hergestellten Rohaktinlösungen enthielten nach der Polymerisation mit der Ultrazentrifuge 15% *nicht* sedimentierbares Eiweiss. Dementsprechend zeigte die Bestimmung der Aktomyosinbildung, dass die Reinigungsmethode der Autoren diese 15% fremder Eiweissstoffe praktisch entfernt hatte.

Wird das gereinigte Aktin gegen ATP dialysiert, so depolymerisiert es reversibel.

Während der Polymerisation spaltet es einen Teil seines ATP-Gehaltes. An 14 verschiedenen Präparaten konnte festgestellt werden, dass das gereinigte Aktin weder mit ATP noch mit dessen Spaltprodukten — als Substrate — zusammenhängende Enzymverunreinigungen enthält: Kreatinphosphophorase, Myokinase, AP-Desaminase. (Hexokinase und anorganische Pyrophosphatase waren schon im ursprünglichen Rohaktin nicht nachweisbar.)

Besondere Sorgfalt wurde auf die Befreiung von Kreatinphosphophorase verwendet. Diese konnte durch Untersuchung aus beiden Richtungen der zum Gleichgewicht führenden Reaktion bestätigt werden. Die Kreatinphosphophorase-Inaktivität des gereinigten Aktins wird nicht durch den darin befindlichen Inhibitor verursacht; nach Zufügung von gereinigtem Kreatinphosphophorase-Enzym tritt die Aktivität sofort in Erscheinung, ob man nun als Substrat  $\text{ATP} + \text{Kr}$  oder  $\text{ADP} + \text{KrP}$  benützt.

Die Autoren folgern aus den Ergebnissen, dass die Enzyme weder bei der Polymerisation des Aktins bzw. bei der damit parallel laufenden  $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP}$  Transformation noch in der Aktin-Myosin-Verbindung eine Rolle spielen.

G. FEUER

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, BUDAPEST

**Untersuchungen über den biochemischen Mechanismus der Muskelkontraktion**

Bei der Kontraktion nach Gabe von Azetylcholin (ACh) spielt sich im Muskel zwischen dem Adenosintriphosphat (ATP) und dem Kreatin (Kr) ein Phosphatübertragungsprozess ab, ähnlich wie bei den Tetanusversuchen mit flüssiger Luft.



Die Versuche wurden mit dem *M. rectus abdominis* von Fröschen ausgeführt, wobei die eine Hälfte des Muskels in eine 0,3—2 mg ACh enthaltende Ringerlösung und die andere Hälfte in reine Ringerlösung gelegt wurden. Die zusammengehörigen Muskelpaare wurden verschieden lange inkubiert, eingefroren und analysiert. Bei einer nur kurzen Einwirkung ist in dem mit ACh behandelten Muskel der Kreatinphosphat (KrP)-Gehalt höher und die ATP-Menge geringer als im Kontrollmuskel. Bei einer lange Zeit dauernden Inkubation sinkt bei der Entwicklung der ACh-Kontraktion der KrP-Gehalt parallel zu der ATP-Menge.

Bei einer durch elektrische Reizung hervorgerufenen Kontraktion wurde an *Ischiadicus-gastrocnemius*-Präparaten von Fröschen beobachtet, dass bei niedriger Spannung, bei vereinzelt Impulsen oder bei kurzen Reizungsserien im gereizten Muskel mehr KrP vorhanden ist als im ungereizten Kontrollmuskel. Bei hohen Spannungen, während langdauernder Reizung ist dagegen die KrP-Menge vermindert.

Diese Ergebnisse stehen teilweise mit den Versuchangaben von *Lundsgaard*, *Lohmann* und *Meyerhof* in Widerspruch. Die wahrscheinliche Erklärung für diese Abweichung besteht darin, dass diese Autoren nur die Unterschiede beobachteten, die nach einem längeren Tetanus auftreten, während sich die hier besprochenen Ergebnisse auf die in einem früheren Zeitpunkt der Kontraktion auftretende Veränderung beziehen.

M. WOLLEMAN, G. FEUER

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, BUDAPEST

## **Mechanismus des Phosphatübertragungsprozesses zwischen dem Adenosintriphosphat und dem Co-Enzym-A im Zentralnervensystem**

Bei der Untersuchung der enzymatischen Adenosintriphosphat (ATP)-Spaltung des Zentralnervensystems wurde festgestellt, dass die ATPase-Aktivität des aus Rindergehirn mit dest. Wasser gewonnenen Homogenisates durch Dialyse vermindert wird. Wenn man aus dem mit Azeton getrockneten Gehirn einen wässrigen Extrakt herstellt, so weist dieser im Durchschnitt nur etwa 20% der Aktivität des Homogenisats auf, wobei diese Aktivität nach Dialyse völlig verschwinden kann.

Die Aktivität des Fermentextraktes kann durch Gabe von gekochten Gehirn- und Leberextrakten wiederhergestellt werden, und auch die bei der Dialyse des Homogenisats beobachtete Aktivitätsverminderung lässt sich wieder in eine gesteigerte Aktivität umwandeln.



Es wurde festgestellt, dass diese Wirkung durch das Co-Enzym-A (CoA) verursacht wird. CoA wurde mit der Methode von *Beinert* und Mitarbeitern aus Schweineleber isoliert.

Infolge der Wirkung des mit Azeton behandelten Gehirnextraktes wird durch Phosphatübertragung ein Phosphat des ATP auf das CoA übertragen, wobei sich Phosphoryl-CoA (P-CoA) synthetisiert, das dann mangels weiterer Akzeptoren zu CoA und anorganischem Phosphat zerfällt.

Die im Gehirn befindliche ATP-CoA-Phosphoferase überträgt nur ein Phosphat auf das CoA, im Gegensatz zu dem von *Lipmann* aus Taubenleber gereinigten Ferment, auf dessen Wirkung Pyrophosphat entsteht.

Das Phosphoryl-CoA, welches synthetisch hergestellt wurde, spielt in der Synthese des Azetylcholins die Rolle eines Zwischenproduktes. Infolge der Wirkung eines wässrigen Extraktes von mit Azeton behandeltem Gehirn entsteht in Gegenwart von Azetat, Cholin und P-CoA über Azetyl-CoA das Azetylcholin. Dagegen bilden sich aus Azetyl-CoA in Gegenwart von anorganischem Phosphat P-CoA und Azetat.

Dieser enzymatische Abbau des ATP ist im motorischen Zentrum und in den basalen Ganglien grösser als in den sensorischen Zentren der Gehirnrinde und in der weissen Substanz. Diese ungleiche Verteilung stimmt mit jener der in der Literatur beschriebenen, die Synthese und Hydrolyse des Azetylcholins katalysierenden Fermente überein.

G. CSEH, J. ZOMBORI

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Das ATP-spaltende Enzymssystem des Gehirns

Im Laufe der Untersuchung der Stoffwechselprozesse des Gehirns ergab sich wiederholt die Notwendigkeit einer näheren Erforschung der am Abbau des Adenosintriphosphates (ATP) teilnehmenden Enzyme.

In den von den Verfassern durchgeführten Untersuchungen wurden die Bestandteile der Gehirnssubstanz durch Differentialzentrifugieren von einander getrennt. Es wurde also die ATPase-Aktivität der Kerne (vermischt mit Nervenfasern), der zytoplasmatischen Körnchen (Mitochondrien und Mikrosomen) und der gelösten Eiweissfraktion gesondert untersucht.

Die ATPase-Aktivität der grauen Substanz des Gehirns ist fast vollständig an die Kern- und Mitochondrienfraktion gebunden, während die Aktivität der zytoplasmatischen Körnchen annähernd das Zweifache, ihre spezifische Aktivität nahezu das Dreifache der Aktivität der Kernfraktion beträgt.

Die Mitochondrienfraktion spaltet die beiden leicht hydrolysierbaren Phosphate des ATP ab. Hierfür sind jedoch zwei Enzyme verantwortlich,



u. zw. eine spezifische ATPase und eine durch Waschen entfernbare ADP-Phosphomutase. Das ATP-spaltende Enzym der Mitochondrien des Gehirns spaltet also lediglich das terminale Phosphat des ATP ab, während es ADP und AP nicht abbaut, dagegen von ADP kompetitiv gehemmt wird. Das pH-Optimum des Enzyms liegt zwischen 7,5 und 8,5. Das Enzym wird von  $Mg^{++}$  aktiviert, wobei die Ionenaktivierung eine Funktion des pH-Wertes darstellt. Unter optimalen Bedingungen beträgt seine Aktivität  $Q_p = 1000-1500$ . Im Gegensatz zu den Angaben von *Binkley* wird es durch SH-Verbindungen (Zystein, Glutathion) nicht beeinflusst und besitzt auch keine anorganische Pyrophosphatase-Aktivität.

Als Ergebnis der durchgeführten Untersuchungen kann festgestellt werden, dass das ATP-spaltende Enzymsystem der grauen Substanz des Gehirns in erster Linie mit den zytoplasmatischen Körnchen in Verbindung steht, welche in den Stoffwechselprozessen eine ausschlaggebende Rolle spielen. Auffallend ist auch die Ähnlichkeit zwischen dem ATP-spaltenden Enzymsystem der grauen Substanz des Gehirns und dem neuestens in der Literatur beschriebenen ATP-spaltenden Enzymsystem der Leber. Demgegenüber nimmt im Muskel, infolge seiner speziellen Struktur und Funktion, das an der Dephosphorylierung des ATP teilnehmende Enzymsystem eine besondere Stellung ein.

É. OLÁH, B. TANKÓ

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

### Untersuchung der Nukleinsäurefraktionen in isolierten Zellkernen normaler und krebsiger Leber

Als Fortsetzung der im vorigen Jahr vorgetragenen einleitenden Versuche wurde geprüft, wie weit der Gehalt an Nukleinsäuren (NS) durch verschiedene Versuchsbedingungen der Zellkernisolierung beeinflusst wird. Aus diesen Versuchen mit normalen Rindslebern ergab sich, dass der NS-Gehalt der Zellkerne ziemlich konstant ist und dass sich das Präparat ohne beträchtlichen enzymatischen Abbau aufbewahren lässt.

Erst nach diesen Befunden folgten — als eigentliche Kontrollen der mit krebsigem Material geplanten Versuche — NS-Bestimmungen in Zellkernen aus normalen Rattenlebern. Die Kerne enthalten auf 1 g Trockengewicht berechnet durchschnittlich 15 mg P als Desoxyribo-NS und 2,7 mg P als Ribo-NS. Das Verhältnis DNS/RNS beträgt durchschnittlich 5,5.

Aus den mit DAB ausgelösten Hepatomen (Ratte) war die Ausbeute an Zellkernen bedeutend höher: auf 100 g frisches Material berechnet betrug das Trockengewicht des erhaltenen Kernpräparats bei normalen Lebern 0,86 g,



bei Hepatomen wenigstens das Doppelte. Ein beträchtlicher Unterschied besteht auch betreffs der NS-Fraktionen: bei Hepatomen beträgt das Verhältnis DNS/RNS statt 5,5 nur 2,7, was vor allem auf eine starke Abnahme der DNS zurückzuführen ist. Aus diesen Beobachtungen, deren Ausbreitung im Gang ist, dürfte man auf bedeutende Unterschiede betreffs des NS-Stoffwechsels zwischen Kernen der normalen und krebsigen Leberzellen schliessen.

Aspiranten *K. Lapis* im Pathologischen Institut sei für seine wertvolle Hilfe bei Anschaffung des Materials aufrichtig gedankt.

L. KÖNYVES-KOLONICS, J. DOMONKOS, GY. TASS, I. HUSZÁK

NEUROLOGISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

### Beiträge zu der Antihyaluronidase-Eigenschaft des Serums

Verfasser gingen von der Voraussetzung aus, dass wenn die Antihyaluronidase ein Heparin enthaltender Eiweisskomplex ist, dann ist zu erwarten, dass ihre Wirkung — die Hyaluronidase destruierende Wirkung — durch alle Stoffe aufgehoben werden kann, welche Heparin zu binden fähig sind. Verfassern gelang es, durch heparinbindendes Toluidinblau und Protamin geringer Menge die Wirkung der Antihyaluronidase zu hemmen. Der Wirkungsunterschied einer beider Stoffe ist bloss der, dass bei Protamin die Inkubationszeit mit Serum wesentliche Rolle spielt, und dies bei Toluidinblau unbedeutend ist. Mit chemisch reinem Heparin kann man die Antihyaluronidase-Wirkung des Serums nur mit einer grösseren Konzentration als der normale Heparin Gehalt des Serums nachahmen.

Autoren befassten sich auch mit der Frage des die Antihyaluronidase-Aktivität des Serums beeinflussenden Ionmilieus. Sie stellten fest, dass der einzige Aktivator der Antihyaluronidase des Serums das Mg-Ion ist, die Ca Ionen hemmen die Antihyaluronidase in geringer, die K- und Na-Ionen in grosser Menge.

Mit gleichen Anionen durchgeführte Versuche bewiesen ferner, dass die verschiedenen Kationen mit entsprechender Änderung der Konzentration in ihren Eiweissbindungen miteinander vertauschbar sind. Dementsprechend fusst der Wirkungsmechanismus der Aktivierung und Hemmung höchstwahrscheinlich auf der ionenaustauschenden Eigenschaft des Eiweisses der Antihyaluronidase. Laut Verfassern wird die hemmende Wirkung der Anionen (Chlorid, Sulphat, Phosphat usw.) durch die mit diesen Anionen zugleich eingeführten Kationen bestimmt, und zwar so, dass an die Stelle des die Antihyaluronidase aktivierenden Mg-Ions jenes entgegengesetzte höherkonzentrierte Kation gelangt, welches mit den Anionen gleichzeitig eingeführt wurde.



## Wirkung von Thrombin auf die Polysaccharide des Fibrinogens

In früheren<sup>1</sup> Untersuchungen haben wir bewiesen, dass der Polysaccharidgehalt von Säugetier-Fibrinen verschiedener Art mit den entsprechenden Fibrinogenen verglichen niedriger ist. Es entsteht die Frage: inwiefern ist Thrombin für die Verringerung des Polysaccharidgehaltes verantwortlich; kann diese Wirkung als spezifisch betrachtet werden, oder ist nur von einer sich zugleich mit der Polymerisation abspielenden Begleiterscheinung die Rede?

Wir haben an Hand unserer Versuche bewiesen, dass mit Wärme denaturiertes Thrombin den Hexosegehalt des Fibrinogens nicht vermindert. (Da wir den Unterschied des Polysaccharidgehaltes von Fibrinogen und Fibrin hauptsächlich im Hexosegehalt beobachteten, untersuchten wir diese Frage auf Grund der Quantitätsänderung der Hexosen.) Die Menge der durch das nicht denaturierte Thrombin in gleicher Zeit abgespaltenen Hexosen ist mit der Thrombin-Konzentration proportionell. Bei Gebrauch einer Thrombinlösung geringer Konzentration kann beobachtet werden, dass die Hexoseabspaltung schon vor der Polymerisation beginnt und in der Anfangsphase maximal ist. Bei pH-Werten des Fibrinogens unter dem isoelektrischen Punkt erfolgt keine Polymerisation, Thrombin spaltet aber auch unter diesen Umständen Hexose ab — selbstverständlich bedeutend langsamer. Bei der Rückneutralisierung des sauren Reaktionsgemisches nach Ablauf entsprechender Inkubationszeit erfolgt die sofortige Gerinnung ohne weitere Änderung des Hexosegehaltes. Daraus kann man die Schlussfolgerung ziehen, dass die Abspaltung des Kohlehydrates mit der primären Wirkung des Thrombins zusammenhängt, dass es sich auch in saurer Lösung abspielt und die Moleküle des Fibrinogens zur Polymerisation vorbereitet. Während der Polymerisation erfolgt keine Änderung im Kohlenhydratgehalt.

Die Menge des Kohlehydrates verringert sich auch nicht, wenn die Polymerisation mit Ninhydrin vorgenommen wird. Bei der Fibrinogen-Fibrin-Umwandlung durch Papain kann die Verminderung des Hexosegehaltes im Zeitpunkt der Gerinnung beobachtet werden. Im Laufe weiterer Inkubation löst Papain das Gerinnsel auf. Durch die Tatsache, dass auf Einwirkung von Thrombin und Papain gewonnener Hexosegehalt des Fibrins auf gleiche Weise abnimmt, taucht die Möglichkeit auf, dass die kohlenhydratspaltende Eigenschaft des Trombins nicht spezifisch ist, sondern mit seiner aus dem Schrifttum bekannten und neuestens bestätigten proteolytischen Wirkung zusammenhängt.



E. VIG

INSTITUT FÜR PATHOLOGISCHE ANATOMIE DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## Vergleichende Untersuchung der Nukleinstoffe von lebenden und nekrotischen Geweben

Wir untersuchten einzeln den Inhalt der Ribo-,  $\frac{1}{2}$  Desoxyribonukleinsäure, des Phosphoproteins und der in Säure löslichen Fraktion der lebenden und nekrotischen Teile des Guerinschen Rattentumors.

Die Untersuchungen wurden mittels der Methode von Schmidt und Thannhauser auf Grund der Phosphorbestimmung vorgenommen.

Es wurde festgestellt, dass der Ribonukleinsäuregehalt des nekrotischen Tumorgewebes in jedem Falle wesentlich geringer ist als der des erhaltenen, floriden Teiles derselben Geschwulst. Demgegenüber ändert sich die Menge der Desoxyribonukleinsäure nicht. Es ist kein wesentlicher Unterschied] weder im Phosphoproteingehalt beider Teile noch in der Menge der in Säure löslichen Fraktion.

In weiteren Untersuchungen beobachteten wir dieselben Änderungen in der Menge der Ribonukleinsäure bei künstlich verursachter Lebernekrose, gegenüber normaler Kontroll-Leber.

F. RÉNYI-VÁMOS, Z. SZENDRŐI, P. MAGASI

UROLOGISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Die Eiweissfraktionen der Lymphe

1. Es wurde an 18 Hunden Lymphe mittels Punktion der aus der Leber und Leber-Lymphknoten ableitenden Lymphgefäße aus den Extremitäten, der Niere, Nierenkapsel, dem Dünndarm, Duodenum, Hoden, Ductus thoracicus entnommen, ferner auch aus vier menschlichen Hoden und aus dem Ureter eines Kindes. Die Lymphe wurde elektrophoretisch untersucht (insgesamt 74 Untersuchungen). Jedesmal wurde auch Blutserum untersucht. Das Ergebnis war, dass in jeder Lymphe sämtliche Bluteiweissfraktionen festgestellt werden konnten.

2. An 15 Hunden wurde der A/G-Quotient der Leber-, Hoden-, hinteren Extremität- und Darm-Lymphe mit dem des Serums verglichen. Die 1. Versuchserie war zum Vergleich ungeeignet, da die Lymphe in einem heparinisierten Röhrchen aufgefangen wurde und infolgedessen Fibrinogen enthielt. In dieser 2. Serie geschah die Punktion mit heparinfreien Kanülen, die Fibrinausscheidung wurde abgewartet und die fibrinogenfreie Lymphe untersucht. Als Ergebnis wurde in der Leber-, Hoden-, hinteren Extremität- und Darm-Lymphe eine Erhöhung



*des A/G-Wertes gefunden, seltener war der Quotient 1. Die Abnahme konnte lediglich in zwei Fällen (1 Leber, 1 hintere Extremität) festgestellt werden.*

3. Die Lymphbahn stellt innerhalb eines Organs oder Gewebes für die aus dem Blute austretenden Eiweisse eine Endstation dar. Unterwegs muss mit dem Einfluss mehrerer Faktoren gerechnet werden:

a) Mit der Porengrösse sowie den Ladungsverhältnissen der Blut- und Lymphkapillarwand, b) mit dem Molekulargewicht der Eiweisse, c) mit dem Achsenverhältnis der Eiweissmoleküle, d) mit der Eiweiss-speicherung der Zellen (Tubulusepithel, RES, Histiozyten) und des Interstitiums, e) mit den speziellen Eigenschaften der Lymphkapillarwand, f) mit der Rolle des Nervensystems, g) bei der Leberlymphe mit der eiweisserzeugenden Rolle der Leber.

A. NOWOTNY

ZENTRALES BLUTSPENDE- UND FORSCHUNGSINSTITUT, BUDAPEST

## **Physiko-chemische Untersuchung der Stroma der Erythrozyten der A B O und AB Blutgruppen, mit besonderer Hinsicht auf ihre Antigene**

Die aus verschiedenen menschlichen und tierischen Organen und Sekreten dargestellten Blutgruppen-Antigene bestehen hauptsächlich aus Polysacchariden, neben welchen auch Polypeptide nachweisbar sind. Bei der chemischen Analyse der verschiedenen Blutgruppen-Antigene wurde der Polysaccharidenteil untersucht, dem Polypeptidenteil gegenüber, über dessen Erforschung keine literarischen Daten bekannt sind. Die chemische Analyse der Polysacchariden ergab zwischen den Blutgruppen keinen solchen ausgesprochenen Unterschied, wie er serologisch zwischen ihnen nachweisbar ist.

Sehr klein ist die Zahl der Berichte, die sich mit den in den Erythrozyten befindlichen Antigenen befassen. Diese Ergebnisse sind weder einstimmig, noch können sie reproduziert werden. Einige unter diesen weisen darauf hin, dass das Antigen der Erythrozyten sich in dem Stroma (S) lokalisiert.

Darum wurde als Ausgangs-Substanz menschliches S hergestellt. Das gewaschene S enthielt etwa 95% der Ausgangs-Antigenmenge. Es gelang praktisch mit N/100 Essigsäure oder mit N/100 Azetatpuffer von pH 4 das Stroma hämoglobinfrei zu waschen.

Suspendiertes S klärt sich bei N/100 NaOH Endkonzentration, es scheint sich aufzulösen. Rückgesäuert präzipitiert S in der Nähe von pH 7 wieder. Kaninchen mehrere Tage hindurch intravenös verabreichte neutrale S »Lösung« setzt eine sehr intensive Antikörperproduktion in Gang, d. h. sie besitzt völlig antigene Eigenschaften.



Den auf Alkali-Wirkung folgenden Klärungsmechanismus der S-Suspension untersuchend, konnte ein Unterschied im isoelektrischen Punkt des S, der A- und B-Blutgruppe und im Alkali-Verbrauch der beiden S nachgewiesen werden. Dieser Unterschied ist im potentiometrischen Titrations-Kurvenverlauf der beiden S-Lösungen besser sichtbar, demgemäss A S mehr — COOH und weniger — NH<sub>2</sub>-Gruppen enthält als B S.

Während zwischen den intakten Erythrozyten bzw. zwischen den aus diesen hergestellten S verschiedener Blutgruppen, als morphologischen Elementen in einer mikroskopischen Elektrophoresezelle untersucht, kein Mobilitätsunterschied nachgewiesen werden konnte, konnte bei den auf Alkali-Einwirkung geklärter S-Suspensionen, die im Tiselius-Svensonschen Apparat untersucht wurden, ein charakteristischer Mobilitätsunterschied nachgewiesen werden. Das A B und O erwiesen sich als aus einem, das AB als aus zwei Komponenten bestehend.

Papierelektrophorese der obigen Lösungen ergab mit den aus dem Tiselius-Apparat gewonnenen Mobilitätsangaben identische Werte. Es gelang in den elektrophoretischen Versuchen, den Platz des Antigens durch Zerteilung auf Phasen und durch Auslösung zu bestimmen.

Anlässlich der Analyse der Aminosäurenkomponente der zu verschiedenen Blutgruppen gehörenden S wurde mittels Papierchromatographie festgestellt, dass A S mehr saure und weniger basische Aminosäure enthält als B S. Dasselbe konnte bei der papierelektrophoretischen Untersuchung des Salzsäure-Hydrolysats der beiden S nachgewiesen werden. In der Menge der neutralen Aminosäuren konnte kein wesentlicher Unterschied nachgewiesen werden.

Im Salzsäure-Hydrolysat des S kann auf Glukose umgerechnet mit der Hagedorn-Jensenschen Methode 2,0—2,8% reduzierendes Substrat nachgewiesen werden. Gleichzeitig kann im Hydrolysat mittels Papierchromatographie kein Zucker nachgewiesen werden.

Gegenwärtig ist es aus den Ergebnissen der bisherigen Versuche ersichtlich, dass für die Blutgruppen-Eigenschaften nicht ausschliesslich der Polysaccharidenteil verantwortlich gemacht werden kann, die Eiweiss-Komponenten des S spielen auch eine Rolle.

F. GUBA, G. HAJÓSSI, K. SZIVESSY

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHES LABORATORIUM DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN,  
BUDAPEST

## Die elektronenmikroskopische Untersuchung der Protofibrillen des quergestreiften Muskels

Schon die mit dem Polarisationsmikroskop durchgeführten Untersuchungen wiesen auf die molekulare Grössenordnung der fibrillären Struktur des quergestreiften Muskels hin. Das Elektronenmikroskop ermöglichte dann die



Beobachtung dieses subfibrillären Aufbaus. Im nachstehenden soll über einen Teil der Untersuchungen über die Beschaffenheit der im elektronenmikroskopischen Bild sichtbaren Protofibrillen berichtet werden.

In erster Linie wurde festgestellt, dass die Protofibrillen des Muskels auch nach mechanischen bzw. gewissen chemischen Einwirkungen unverändert bleiben. In den zusammen mit *E. Biró* ausgeführten Versuchen wurde auch mit chemischen Methoden nachgewiesen, dass die Protofibrillen aus Aktin bestehen. Als die Myofibrillen mit einer leicht sauren KCl-Lösung extrahiert wurden (mit einem Verfahren, bei dem nur das Myosin aus dem Muskel extrahiert wird), blieben die Subfibrillen gut sichtbar zurück. Wenn man nach dieser Extraktion die Fibrillen auch noch mit KSCN behandelte, wurden auch die Subfibrillen ausgelöst. Nach der Feststellung, dass die Subfibrillen aus Aktin bestehen, wurden die diesbezüglichen Aufnahmen mit dem elektronenmikroskopischen Bild von F-Aktin verglichen. Aus diesem Vergleiche ergab sich dann, dass die Subfibrillen aus F-Aktin bestehen.

Es ist eine seit langem umstrittene Frage, ob während der Muskeltätigkeit die bekannte globuläre und fibrilläre Umwandlung des Aktins eintritt. Es wurde versucht, in einer weiteren Phase der Untersuchungen elektronenmikroskopische Angaben zur Klärung dieser Frage zu erhalten. Hierbei wurde vor allem festgestellt, dass in jedem Falle, wo die Myofibrillen einer verhältnismässig schwachen, die Eiweisskörper nicht denaturierenden Behandlung ausgesetzt wurden, eine geordnete subfibrilläre Struktur gefunden werden konnte, selbst dann, wenn die Fibrillen unter physiologischen Bedingungen mit ATP kontrahiert wurden. Dieser geordnete Ablauf hörte aber auf, sobald die Fibrillen mit einer leicht alkalischen Salzlösung oder mit Azeton, bzw. in jedem Falle, wo sie mit KSCN behandelt wurden. Besonders gut kann diese Desintegration an jenen Fibrillen wahrgenommen werden, die einer solchen Behandlung vor der üblichen Aktinherstellung ausgesetzt wurden.

Aus diesen Versuchen darf die Folgerung gezogen werden, dass das G-Aktin infolge eines der Denaturierung ähnlichen Prozesses in den Muskelfibrillen entsteht.

E. BIRÓ, K. PERL

CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## **Eine neue Methode zur Bestimmung der Eiweisskörper des Muskels**

Die gestellte Aufgabe bestand in der Ausarbeitung einer analytischen Methode, mit der die drei Hauptfraktionen der Eiweisskörper des Muskels, nämlich die mit stark verdünnten Salzlösungen extrahierbaren Myogeneiweisskörper, das Myosin und das Aktin, aus kleinen Muskelmengen routinemässig



bestimmt werden können. Ein weiteres Ziel bestand darin, das bisher nur indirekt bestimmbare Aktin mit einer direkten und spezifischen Methode zu bestimmen. Im nachstehenden wird über die vorgeschlagene Methode berichtet und ihre Anwendung an einigen Beispielen veranschaulicht.

Es wurde von der bekannten Tatsache ausgegangen, dass die das Aktin depolymerisierenden lyotropen Ionen die Lösbarkeit des Aktins stark erhöhen. Obwohl das die stärkste depolymerisierende Wirkung aufweisende Ion, das  $\text{SCN}^-$ -Ion, verwendet wurde, welches das Aktin bereits in einer Konzentration von 0,3 M völlig depolymerisiert, konnten dennoch keine Bedingungen gefunden werden, unter denen sich das Aktin sicher spezifisch lösen würde, ohne dass sich auch Myosin löste. Es war indessen bekannt, dass die Gegenwart von depolymerisierenden Ionen auch die Löslichkeit des Myosins beträchtlich steigert. Es stellte sich hierbei heraus, dass sämtliche Eiweisskörper der Muskelzellen in Gegenwart von z. B. 0,5 M KSCN bei pH 7,5 und  $0^\circ \text{C}$  sich innerhalb weniger Stunden lösen und dass nur die kollagenösen Elemente zurückbleiben. Es wurde die Feststellung gemacht, dass der Eiweissgehalt der mit KSCN gewonnenen Extrakte mit der mittels 0,05 M NaOH extrahierbaren Eiweissmenge übereinstimmt. Dies bedeutet also, dass die Eiweisskörper des Muskels durch eine weit schwächere Einwirkung gelöst werden können als durch alkalische Behandlung.

Eine weitere Aufgabe bestand darin, die so extrahierten Eiweisskörper zu fraktionieren. Um die Fraktionierungsbedingungen zu vereinfachen, wurde die Myogenfraktion schon vorher extrahiert und aus dem so verbleibenden Muskel mit KSCN ein Extrakt hergestellt. Dieser enthielt also (zumindest bei normalen Muskeln) nur mehr Aktin und Myosin. Es wurden dann die Bedingungen festgestellt, unter welchen das Myosin aus diesem Extrakt mit Alkohol quantitativ ausgefällt werden konnte, während gleichzeitig das irreversibel depolymerisierte Aktin in der Lösung verblieb. Die Fraktionierung mit Alkohol wurde durch Fraktionierung von Aktomyosinlösungen nachgeprüft, die aus bekannten Mengen von Aktin und Myosin hergestellt und mit KSCN behandelt waren.

Es kann als eine Unzulänglichkeit dieser Methode angesprochen werden, dass die Aktinbestimmung nicht genügend spezifisch ist. Das, was nämlich als Aktin bestimmt wird, ist eigentlich der Nicht-Myosin-Teil der Struktureiweisskörper. Dies ist bei normalen Muskeln tatsächlich das Aktin, doch kann bei pathologischen Fällen nicht von vornherein als gewiss angenommen werden, dass alles, was aus den sich durch das depolymerisierende Salzgemisch auflösenden Eiweisskörpern nicht so ausgefällt wird wie das Myosin, ausschliesslich Aktin sein kann.

Mit der hier beschriebenen Methode sind (zusammen mit Sós, Kemény und Véghelyi) Untersuchungen über die Muskulatur von Ratten im Gange, bei denen durch methioninarne Diät Atrophie hervorgerufen wurde. Die bisherigen



Angaben weisen darauf hin, dass der Myosingehalt der Muskeln von kranken Tieren abnimmt.

L. BÉLECZKI

BIOPHYSIKALISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Negative Doppelbrechung im quergestreiften Muskel

Die in Formalin fixierte, mit Kanadabalsam bedeckte Froschmuskelfaser weist negative Doppelbrechung auf. Diese negative Doppelbrechung entsteht innerhalb einiger Minuten, erscheint anfangs in der isotropen Phase und progrediert später auf die ganze Faser.

An der isolierten Fibrille entsteht an beiden Seiten je ein langer, negativer doppelgebrochener Faden, und auch in Querrichtung tritt an der der isotropen Phase entsprechenden Stelle ein negativer doppelbrechender Streifen auf.

Die Ursache des Phänomens ist — nach Ansicht des Vortragenden — gegenüber der entgegengesetzten Meinung *Schmidts*, die Polymerisation des Formalins; die Kristalle bilden sich um präformierte Strukturen. Infolgedessen steht die Frage der präformierten Struktur des quergestreiften Muskels erneut zur Debatte.

J. ERNST

BIOPHYSIKALISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Über die Entstehung der Querstreifung

Die von *Béleczki* gezeigten Formaldehyd-Proben scheinen die Präformiertheit der Längs- und Querstruktur des quergestreiften Muskels zu bestätigen.

Der Autor sieht in Verbindung mit den in der Flügelmuskulatur des Schwimmkäfers anzutreffenden selbständigen Fibrillen einerseits eine weitere Bestärkung dieser Hypothese und lenkt andererseits die Aufmerksamkeit auf die ausserordentliche Veränderlichkeit der Fibrillen und ihrer Querstreifung.

Das Wesen der Querstreifung bzw. der Mechanismus ihres Zustandekommens stellen einen verwinkelten Problemenkomplex dar, der sich experimentell nur unter Berücksichtigung der Ergebnisse zahlreicher anderer wissenschaftlicher Fächer aufarbeiten lässt.

So erinnert der Autor an die neuen Ergebnisse der Kolloidlehre in Verbindung mit dem *Liesegang*-Ring, insbesondere an die Wirkung des elektrischen Feldes in dieser Richtung; an die neuen Resultate der experimentellen Physik, die über im elektrischen Feld zustande gebrachte Pulverformationen berichten;



er beruft sich weiterhin auf ein Studium in der Wissenschaft der Spinnindustrie, die Theorie von der Fadendehnung bzw. auf die auf diesem Gebiet ausgearbeiteten Ergebnisse, die zum Problem der Querstreifung zahlreiche Analogien, ja sogar neue Gesichtspunkte bieten.

J. SZABOLCS

BIOPHYSIKALISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Über den Zustand des K im Muskel

In Verbindung mit der Frage des gebundenen bzw. frei diffusiblen K sprechen immer mehr Literaturangaben für die wiederholt betonte Auffassung von *Ernst*, dass sich ein wesentlicher Teil des K im Muskel nicht in frei diffusiblem Zustand befindet. Im vorhergehenden Versuch gelang es mit einwandfreier Methodik nachzuweisen, dass ein bedeutender Teil des K aus dem gefrorenen pulverisierten Muskel in dest. Wasser nicht hinübergeht, aber in eine  $\text{Na}^+$ - oder  $\text{Ca}^{++}$ -Ion enthaltende Lösung fast vollständig übertritt, was die bis zu einem gewissen Grade bestehende Gebundenheit des K bestätigt. In seinen gegenwärtigen Versuchen hat der Autor den gefrorenen und pulverisierten Muskel mit ungefähr 25 ml anhydrischem Glycerin extrahiert und das Verhältnis der aus dem Muskel erhaltenen Wasser- und K-Menge untersucht. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass der Muskel sein gesamtes Wasser an das Glycerin abgibt, während eine erhebliche Menge K darin zurückbleibt. Dieses Resultat spricht gegen die Annahme, dass das K sich im Muskelwasser in frei diffusiblem Zustand befindet.

J. NAGY

BIOPHYSIKALISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Muskelspannung und Wassergehalt

Der Muskel ist als ein in metastabilem Gleichgewicht befindlicher Komplex von Systemen zu betrachten; es ist daher anzunehmen, dass wenn in einem System das Gleichgewicht gestört wird, ähnliches auch in anderen Sektoren geschieht. Der Autor untersuchte, in welcher Weise sich der Wassergehalt des Muskels verändert, wenn dieser gedehnt bzw. gespannt wird. Er stellte von einem Sartorius-Muskelpaar (auch gastrocnemius, semimembranosus) den einen in gedehntem Zustand festgebunden, den andern locker gelassen, bei einer Temperatur von ca.  $0^\circ \text{C}$  in n Ringer-Lösung. Im Vergleich zur nicht gespannten Kontrolle verlor der um 25% gedehnte Sartorius ca. 17% Wasser. In welcher



Lösungskonzentration geht kein Wasser in Verlust? In Ringer-Lösung von 10—20—30—40%iger Verdünnung gelegt, ergab sich, dass der gedehnte Muskel sein Gewicht in ca. 0,75 n Ringer ständig behält, während die nicht gespannte Kontrolle reichlich Wasser aufnimmt, aber beide einen ungefähr gleichen Verlust an K und P erleiden. Das scheint wiederum gegen die Behauptung zu sprechen, laut welcher sämtliche Elektrolyte im Muskelwasser aufgelöst frei diffusibel wären.

M. LÁSZLÓ

BIOPHYSIKALISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Volumenverminderung und Aktionsstrom des Muskels

Beim Problem der Muskelfunktion sind die auf die Initialphase bezüglichen Ergebnisse von entscheidender Bedeutung. Ein derartiges Resultat war die Angabe, die mit der neuen piezoelektrischen Methode gewonnen wurde und laut welcher die anfängliche rasche Volumenverminderung einige m/sec dauert. Nunmehr untersuchte der Autor, wie sich die anfängliche Volumenverminderung zeitlich zum Ablauf des Aktionsstromes verhält. Wie aus den Versuchen hervorgeht, verlaufen diese beiden grundlegenden Phänomene im grossen und ganzen synchron, dagegen ist ihre Amplitudenveränderung, mit der gegenwärtigen Registrierungsmethode untersucht, nach den bisherigen Ergebnissen nicht streng parallel.

J. TIGYI

BIOPHYSIKALISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Der Temperaturkoeffizient der Volumenverminderung

Bei der Muskelkontraktion lässt sich eine anfängliche rasche und eine sich hinziehende grössere Volumenverminderung beobachten. Die erstere ist mit dem Aktionsstrom ungefähr synchron; das Auftreten der letzteren wird von *Ernst* der mit der Spannung zusammenhängenden Myosin-Kristallisation zugeschrieben, während *Meyerhof* und teilweise auch *Hill* chemischen Ursprung voraussetzen.

Zur Klärung der Frage wurde die Volumenverminderung des Muskels bei 4, 14 und 24° C untersucht. Es ergab sich, dass bei den verschiedenen Temperaturen im Ausmass der Volumenverminderung kein wesentlicher Unterschied besteht. Sie kann also nicht eindeutig durch die chemischen Prozesse verursacht werden, von denen soviel die Rede war (Milchsäure, Kr-P, ATP) und die mit einem chemischen Temperaturkoeffizienten (von ungefähr 2) einhergehen. Viel



wahrscheinlicher ist, dass es sich um physiko-chemische Prozesse handelt, deren Temperaturkoeffizient ungefähr 1 ist.

G. BOT, A. KÖVÉR, E. VARGA

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT UND BIOCHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT,  
DEBRECEN

## Die Untersuchung des Mechanismus der Hemmwirkung von Adenosintriphosphat auf die atrophischen Prozesse des Muskels

Durch Durchschneidung des einen Teiles des N. ischiadicus wurde an Ratten Muskelatrophie hervorgerufen. Nach 18—22 Tagen wurden die Tiere aufgearbeitet, wobei die glykogensynthetisierende und -abbauende Fähigkeit der normalen bzw. der denervierten Seite parallel in einem mit 0,1 M NaF versetzten Homogenisat gemessen wurde. In einer solchen NaF-Konzentration konnte sich — laut den Ergebnissen der Kontrollversuche — die Phosphorylase-a nicht zu Phosphorylase-b umwandeln.

Die nachstehend beschriebenen Versuche erfolgten mit dem Ziele, die Spezifität der atrophiehemmenden Wirkung des Adenosintriphosphats (ATP) klarzustellen. Laut Literaturangaben besitzt das anorganische Pyrophosphat in mancher Beziehung eine ähnliche Wirkung wie das ATP. Nach dem gleichlautenden Ergebnis der sechs diesbezüglich angestellten Versuche weist aber das Na-Pyrophosphat keine ähnliche atrophiehemmende Wirkung auf wie das ATP.

Im weiteren wurde die Rolle der Adenylsäure untersucht. Im Zusammenhang damit war es notwendig, die glykogensynthetisierende Fähigkeit des denervierten Muskels zu klären. Es wurde festgestellt, dass bei Verminderung der Phosphorolyse und parallel zu ihr das Synthetisierungsvermögen des denervierten Muskels beträchtlich abnimmt. Während aber die Phosphorylierung im Vergleich zur normalen Seite um 67% abnimmt, beträgt die Verminderung des Synthetisierungsvermögens nur 33%. Das Synthetisierungsvermögen des normalen Muskels wurde (in % des in 30 Minuten verbrauchten Glucose-1-phosphats ausgedrückt) mit  $57,2 \pm 2,2\%$  festgestellt, wobei sich dieser Wert in Gegenwart von 0,001 M Adenylsäure auf  $65,3 \pm 0,6\%$  erhöhte. Die Fähigkeit des denervierten Muskels, Glykogen zu synthetisieren, betrug  $37,0 \pm 4,5\%$  und erhöhte sich in Gegenwart von Adenylsäure auf  $51,0 \pm 4,0\%$ . Die Adenylsäure erhöht also in vitro das verminderte Synthetisierungsvermögen des denervierten Muskels ungefähr auf den Wert der normalen Seite, doch erhöht sie es nicht auf das Ausmass, das die normale Seite bei Aktivierung mit Adenylsäure erreicht.

Aus diesen Versuchen kann die Folgerung gezogen werden, dass

1. die Denervierung das ganze Phosphorylasesystem schädigt,



2. diese Schädigung die Abbaufähigkeit stärker vermindert als das Synthesierungsvermögen,

3. der Adenylsäuregehalt des denervierten Muskels geringfügig abnimmt,

4. es auf Grund der Ergebnisse unwahrscheinlich erscheint, dass eine ATP-Behandlung im denervierten Muskel sich in der Form von lokal freierwerdender Adenylsäure auswirken würde.

E. VARGA, J. NAGY, M. TÓTH

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT UND INSTITUT FÜR GERICHTLICHE MEDIZIN DER MEDIZINISCHEN  
UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## **Beeinflussung der Degeneration peripherer Nerven mit Adenosintri-phosphat**

Nervendegeneration wurde unilateral durch Quetschen des Nervus ischiadicus hervorgerufen. Das ATP wurde in mit NaOH neutralisierter isotonischer Lösung täglich zweimal in Dosen von 6 mg in die Rückenmuskulatur verabreicht. Die Verarbeitung der Tiere geschah 1—5 Tage nach der Operation. Die direkte und indirekte Reizbarkeit war mittels eines Kondensator-Stimulators bestimmt; die histologischen Untersuchungen waren mit supravitaler Methylenblaufärbung (nach Nagy) ausgeführt. Die Ergebnisse wurden zur Kontrolle mit den auf der unversehrten Seite gewonnenen Resultaten verglichen. Zwischen den bei den unbehandelten Kontrolltieren und bei den auf der unversehrten Seite mit ATP behandelten Ratten erhaltenen Ergebnissen bestand kein Unterschied. — Zwei Tage nach dem Quetschen hatte die indirekte Reizbarkeit an der operierten Seite bereits wesentlich abgenommen; die Reizschwelle stieg gegenüber der Kontrolle auf der unversehrten Seite ca. auf das 50fache (8—14 Volt) und blieb durchschnittlich bis zum fünften Tage auf diesem hohen Niveau. Auf der normalen Seite schwankte die Reizschwelle bei einer Kapazität von 2 mF zwischen Spannungswerten von 0,1—0,3 Volt. Die parallel durchgeführten histologischen Untersuchungen zeigten an der operierten Seite das bekannte Degenerationsbild des peripheren Nervennetzes. Bei den mit ATP behandelten Ratten kam die Degeneration gleichfalls in Gang, aber sowohl auf Grund der Reizschwellen-Bestimmungen als auch nach den Ergebnissen der histologischen Untersuchungen waren die Veränderungen wesentlich geringer als bei den unbehandelten Tieren. Die Reizschwellenwerte stiegen auf 0,5—3,5 Volt, d. h. etwa auf das 5—20fache der normalen, während die bei den unbehandelten Tieren beobachtete Erhöhung etwa das 50fache betrug. Die Ergebnisse der direkten Reizung zeigten in Übereinstimmung mit den Angaben von Ferdman, dass in den Tagen unmittelbar nach dem Quetschen des Nervens die Reizbarkeit der behandelten und unbehandelten Tiere gleichmässig abnimmt.



Die bisher ausgeführten 25 Versuche beweisen, dass ATP — auch in verhältnismässig kleinen Mengen — den nach Zerstörung des Nervens eintretenden Degenerationsprozess günstig beeinflusst.

G. HETÉNYI jun., B. ISSEKUTZ jun., M. WINTER, M. BEDÓ

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

## **Die Wirkung von Dinitrophenol auf den Phosphor- und Kohlenhydratstoffwechsel des Muskels in situ, mit besonderer Hinsicht auf Pankreasdiabetes**

An gesunden Tieren erhöht Dinitrophenol erheblich den Sauerstoffverbrauch und die Milchsäureabgabe des Muskels, dessen Glykogen, ATP, Kreatinphosphor und Gesamtposphorgehalt sich gleichzeitig vermindert. Übergangsweise wird auch die Phosphorabgabe des Muskels erheblich erhöht. Die Zuckeraufnahme des Muskels wird in den meisten Fällen etwas gesteigert. Der Blutzuckerspiegel erhöht sich, der Phosphorspiegel sinkt nach vorübergehendem Anstieg oder bleibt unverändert.

Den Sauerstoffverbrauch und die Milchsäureabgabe der Muskeln eines pankreasdiabetischen Tieres erhöht Dinitrophenol ebenso erheblich wie bei dem gesunden Tier, die Phosphorabgabe ist stärker, dauerhafter, das Sinken des ATPs und besonders des Kreatinphosphats ist sehr ausgeprägt. Die Zuckeraufnahme des Muskels vermindert sich, auch Zuckerabgabe ist häufig. Der Zuckerspiegel des Plasmas sinkt, wohingegen der Phosphorspiegel sich sehr stark erhöht.

Insulin beeinflusst nicht die Zunahme des von Dinitrophenol verursachten Sauerstoffverbrauches und der Milchsäureabgabe, behebt aber die erhöhte Phosphorabgabe, ergibt sogar Phosphoraufnahme. Auch die Zuckeraufnahme des Muskels wird durch Insulin gesteigert, mit gleichzeitiger Zunahme des im Muskel befindlichen Gesamtposphors. Insulin setzt den Blutzucker- und Phosphorspiegel des mit Dinitrophenol behandelten diabetischen Tieres herab.

Die Erhöhung des Blutzuckerspiegels durch eine intravenöse Glukoseinfusion übt dieselbe Wirkung an dem mit Dinitrophenol vergifteten pankreasdiabetischen Hund aus wie Insulin. Der Phosphorspiegel des Blutes fällt stark, die Phosphoraufnahme der Muskeln wird erhöht, zusammen mit einer Steigerung des Phosphorgehaltes des Muskels. Auch die Zuckeraufnahme wird stark gehoben, ohne die erhebliche Steigerung des Sauerstoffverbrauches und der Milchsäureabgabe zu beeinflussen.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Wirkungsstelle des Insulins nicht im Trikarboxylzyklus, sondern in der Regulierung der Glukoseaufnahme und Glukosephosphatbildung zu suchen ist.



## Blutzellenstoffwechsel von Diabetikern

Der Zuckerverbrauch des Blutes von Gesunden und Diabetikern, weiterhin der Zuckerverbrauch ihrer gewaschenen Blutzellensuspension und der ATP-Spiegel wurde untersucht. Der stündliche Zuckerverbrauch des Blutes der Gesunden ist  $16,8 \pm 1,3$  mg%; der Zuckerverbrauch ist vom Zuckerspiegel unabhängig. Der ATP-Spiegel ist am Anfang  $2,90 \pm 0,13$  mg/g Hgb, und dieser Wert bleibt auch in Gegenwart von Zucker minimaler Menge unverändert. Das stündliche Zuckerverschwinden aus dem Blut von Diabetikern ist  $1,65 \pm 1,2$  mg%, der Anfangs-ATP-Spiegel (bei 21 Fällen)  $2,63 \pm 0,11$  mg/g Hgb, was ungefähr um 10% niedriger ist als der Mittelwert der gesunden Gruppe, aber  $P > 0,10$ . Der ATP-Gehalt des Blutes von Diabetikern fällt während längerer Inkubation in einem Teil der Fälle auch bei hohem Zuckerspiegel, obwohl der Zuckerverbrauch derzeit ebenfalls normal ist. Insulin *in vitro* hatte gar keine Wirkung, weder auf den Zuckerverbrauch noch auf den ATP-Gehalt des Blutes.

Die Eigenschaften der durch Waschen zuckerfrei gemachten Blutzellensuspension wurden durch Zusatz verschiedener Glukose-Mengen untersucht. Die aus dem Blut von Gesunden und Diabetikern hergestellte Suspension ist gleicherweise fähig, auch bei ganz niedrigem, 10—20 mg%/igem Zuckerspiegel ihren ATP-Gehalt zu erhöhen. Die Blutzellen von Diabetikern sind also *in vitro* durch die Stoffwechselstörung nicht berührt.

Aus der Wirkungslosigkeit des Insulins in den obigen *in vitro* Versuchen kann gefolgert werden, dass die Insulinwirkung nur an solchen Punkten zur Geltung kommt, wo ein Zusammenhang zwischen Zuckerspiegel und Zuckerverbrauch besteht.

A. MARTONOSI, B. ISSEKUTZ jun.

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

## In vitro-Versuche bezüglich der Zuckerabgabe des Muskels

Die Diaphragmen nüchterner Ratten nehmen in hohem phosphathaltigem Medium bei 90 mg%/igem Glukosespiegel während 1stündiger Inkubation Zucker auf. Wenn das Medium Dinitrophenol enthält ( $2 \times 10^{-4}$  M) ist die Zuckeraufnahme viel geringer. Das Zwerchfell nicht hungernder Tiere nimmt unter gleichen Bedingungen ebenfalls Zucker auf, aber wenn im Medium auch Dinitrophenol vorhanden ist, zeigt sich in der ersten Stunde eine bedeutende Zuckerabgabe. In der zweiten und dritten Stunde ist die Zuckerabgabe von geringerem



Ausmass, aber sie ist immerhin noch sehr bedeutend. Wenn die Diaphragmen vorher 30 Minuten lang in 450 mg%iger Glukose inkubiert, und dann in ein zuckerfreies Medium eingeführt wurden, gaben die Kontroll- sowie die mit Dinitrophenol vergifteten Muskelstücke Zucker ab. Auch hier steigerte Dinitrophenol die Glukoseabgabe. Die Grösse der Abgabe schliesst es aus, dass sie aus dem interstitiellen Raum des Muskels stammen könnte.

Es scheint, dass die Muskelzellen freien Zucker abzugeben fähig sind, falls in ihnen bei hohem Glykogengehalt ein kräftiger Glykogenabbau stattfindet.

J. KECSE NAGY, G. HETÉNYI jun.

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

### Beiträge zum Kohlehydratstoffwechsel der Froschleber

In unseren Versuchen wurde die isolierte Leber von mit Insulin behandelten und von Kontroll-Fröschen mit Ringerlösung und in Ringerlösung aufgelösten Hexosen verschiedener Konzentration durchströmt. Die Leber der mit Insulin behandelten Frösche gab weniger Glukose in die Perfusionsflüssigkeit ab als die der Kontroll-Tiere ( $0,08 \pm 0,013$  mg/g/St gegenüber  $0,88 \pm 0,126$  mg/g/St). Die Leber der Kontroll-Frösche mit Glukose von verschiedener Konzentration durchströmend, fanden wir zwischen der Zuckerkonzentration und der Zuckeraufnahme einen linearen Zusammenhang in der Weise, dass bei dem niedrigsten angewendeten Zuckerspiegel (30 mg%) die Lebern Zucker abgaben. Die Lebern der Insulinfrösche weichen davon insofern ab, dass sie schon aus 30 mg%iger Lösung Glukose aufzunehmen im Stande sind. Im Falle höherer Konzentrationen nahmen die Lebern der Insulinfrösche nicht signifikant mehr Glukose auf als die der Kontrollen. Diese Versuche wurden an Herbstfröschen unternommen.

Im Falle geringer Konzentration (bei 30 und 60 mg%igem Spiegel) nehmen die Lebern von Fruktose mehr auf als von Glukose; bei höherer Konzentration (120 mg%) ist dieser Unterschied schon nicht mehr nachweisbar. Insulin beeinflusst nicht die Fruktoseaufnahme.

Die Leber nimmt Glukose-1-Phosphat in ungefähr anderthalbmal grösserer Menge auf als Glukose von ähnlicher Molarkonzentration. Das aus Glukose-1- $\text{PO}_4$  abgespaltete P erscheint in der Perfusionsflüssigkeit fast quantitativ.

Adrenalin ( $5,10^{-6}$  konz.) mobilisiert Glukose aus der Leber, bei dem Kontroll-Tier eine grössere Menge als bei dem mit Insulin behandelten. Die Glukosemobilisation wird nicht von Zunahme der P-Abgabe begleitet.

An Frühjahrsfröschen arbeitend, stellten wir fest, dass die Leber der Frühjahrsfrösche weniger Zucker abgibt als die der Herbstfrösche. Die Zucker-



abgabe der Leber des Frühjahrsfrosches ist in Ringerlösung durchschnittlich  $0,38 \pm 0,11$  mg/g/St. Der Unterschied den Herbstfröschen gegenüber ist signifikant ( $P \leq 0,01$ ). Die Glukoseabgabe der Leber der mit Insulin behandelten Frühjahrsfrösche ist durchschnittlich  $0,04 \pm 0,02$ . Dieser Unterschied kann nicht als signifikant betrachtet werden gegenüber den an Herbstfröschen festgestellten  $0,08$  mg/g/St ( $P > 0,10$ ). Die Leber des Frühjahrsfrosches nimmt schon bei 10%igem Spiegel Glukose auf. Der Unterschied der Frühjahrs- und Herbstfroschleber kann nicht durch die Änderung des Glykogengehaltes der Leber erklärt werden, denn die geringes Glykogen enthaltenden Lebern der im Institut überwinterten Frösche benahmen sich ebenso wie die Lebern der frisch eingefangenen Tiere von grösserem Glykogengehalt. Scheinbar ist die Insulinproduktion der Frühjahrsfrösche bedeutend höher als die der Herbstfrösche.

I. MAGYAR

I. MEDIZINISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### Kohlehydratstoffwechsel und Kalium

Infolge der Wirkung von peroral verabreichter Dextrose und Galaktose sowie von intravenös verabreichter Dextrose und Galaktose sinkt der Kaliumgehalt des Blutserums. Bei Gabe von Insulin wird diese Abnahme noch stärker, während sie bei Gabe von Adrenalin ausbleibt und der Kaliumgehalt des Serums zunimmt. Als Wirkung einer zweifachen Dextrosedosis (*Staubscher Effekt*) sinkt der Kaliumgehalt des Serums bei der Abnahme des Blutzuckers nicht weiter, während er bei Gabe von Insulin weiter abnimmt, wodurch bewiesen wird, dass der *Staubsche Effekt* nicht auf einer Zunahme der Insulinabsonderung oder der Abnahme der kontrainsulären Wirkung beruhen kann. Der Mechanismus der nach der Gabe von Dextrose entstehenden Hypokalämie wurde nach der Dextroseverabreichung durch gleichzeitige Kaliumbestimmungen im Blute der Vena portae, Vena hepatica, Vena femoralis und Arteria femoralis untersucht. Aus diesen ging hervor, dass im Mechanismus des *Staubschen Effektes* die auf die Gabe von Zucker entstehende Glykogenolyse ausbleibt. Die aus der Differenz des Zuckergehaltes der Vena portae und Vena hepatica festgestellte Glykogenbildung bzw. Glykogenolyse entspricht jenen der Apposition des Kaliums in den Zellen der Leber bzw. der Freisetzung des Kaliums aus der Leber. Der Kaliumgehalt des Serums hängt aber auch mit den in den Muskeln vor sich gehenden glykogenbildenden bzw. glykogenolytischen Prozessen zusammen, was aus dem Verhältnis des Kaliumgehaltes hervorgeht, wenn Zucker durch den Magen, durch die Vena femoralis oder durch die Vena portae in den Organismus gelangt.



## Wirkung verschiedener physiologischer Verhältnisse auf die Qualität der Glykogene

Laut *Kowalsky* und anderen ist Glykogen kein einheitlicher chemischer Stoff und die physiologischen Umstände beeinflussen seine Qualität.

Im Spektrum des Jodkomplexes der Glykogene ist das Absorptionsmaximum nicht nur in seiner Wellenlänge, sondern auch in seiner Intensität bei den verschiedenen Glykogenen wesentlich abweichend. Um die Qualität der Glykogene zu vergleichen, arbeiteten wir auf Grund dessen eine photometrische Methode aus.

Zwecks Vergleichung ihrer Qualität isolierten wir Glykogene aus Leber und Muskel unter verschiedenen physiologischen Umständen.

Nach Ergebnissen unserer Versuche :

a) hängt die Jodfarbe nicht vom Extraktionsverfahren ab (Trichloressigsäure, KOH), und unter den sogenannten leicht und schwer extrahierbaren Glykogenen gibt es auch keinen Unterschied,

b) Leberglykogen färbt sich braun, Muskelglykogen rötlichviolett, und auch ihre Absorptionsfähigkeit ist in hohem Masse verschieden,

c) die Qualität der Glykogene ändert sich mit der Nahrungsaufnahme und mit der Jahreszeit (im Einklang mit *Kowalskys* chromatographischen und *Coris* enzymatischen Untersuchungen),

d) die rasche Glykogenanhäufung verursacht die Qualitätsänderung des Glykogens,

e) das Leberglykogen verschiedener Tiere ist voneinander abweichend.

Wir untersuchten die Ursachen der in der Qualität der Glykogene eintretenden Änderungen so, dass wir Polysaccharide verschiedener Qualität *in vitro* synthetisierten. Wir führten die Synthese aus Glukose-1-Phosphat enzymatisch durch, isolierten die Polysaccharide und haben die Absorption ihrer Jodfarbe gemessen.

Es beeinflusste die Qualität der synthetisierten Polysaccharide :

a) der gebrauchte, gereinigte Enzymextrakt : Muskel produzierte Stärke, Herz und Leberextrakt Glykogen.

b) das pH des inkubierten Mediums (bei pH = 7,2 entstanden mit Jod sich braun färbende, bei pH = 6,0 sich rötlichviolett färbende Polysaccharide),

c) die Geschwindigkeit der Synthese. (Bei schneller Synthese entstanden sich rötlichviolett färbende, bei langsamer Synthese sich braun färbende Polysaccharide ; die langsame Synthese erreichten wir durch eine Dosierung in Raten von Glukose-1-Phosphat oder durch Fortlassen der Adenylsäure.)

Die schnelle Glykogen-Anhäufung *in vivo* kann auch mit dem Anwachsen der Geschwindigkeit der Glykogensynthese verbunden sein (nach Hungern



wächst die Phosphorylaseaktivität usw.), und dies verursacht die Qualitätsänderung des Glykogens.

Während Muskelfunktion ändert sich das pH, die relative Aktivität der Phosphorylase, Transglykosidase,  $\alpha$ -Amylase, die Adenylsäurekonzentration. Diese Änderungen beeinflussen die Synthese und somit auch die Qualität des Glykogens. So wird es verständlich, dass das Muskelglykogen kein einheitlicher Stoff ist.

Unsere *in vitro*-Versuche bestätigen jene *in vivo* erworbenen Erfahrungen, dass die Glykogene zu dem Amylopektin eine fortlaufende Serie bilden.

L. TAKÁCS, A. G. B. KOVÁCH, A. MOHÁCSI, V. KÁLDOR, ZS. KALMÁR  
PHYSIOLOGISCHES INSTITUT UND III. MEDIZINISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT,  
BUDAPEST

## Die Wirkung von Stoffwechselveränderungen auf die Schockempfindlichkeit

Es ist aus Literaturangaben bekannt, dass sich der Stoffwechsel im Anfangsstadium von traumatischem Schock erhöhen kann, während er später unter den Ausgangswert sinkt. Des weiteren wurde in Übereinstimmung mit den früheren Untersuchungen der Verfasser auch von anderen in der Literatur beschrieben, dass durch die Veränderung der Aussentemperatur die Empfindlichkeit gegenüber dem Schock beeinflusst wird. Sie nimmt nämlich ab, wenn man die Körpertemperatur der Tiere bis zu einem gewissen Grade abkühlt.

In den von den Verfassern ausgeführten Versuchen wurde an 288 Ratten untersucht, in welcher Weise die verschiedenen stoffwechselerhöhenden und -vermindernden Einwirkungen die Überlebenszeit nach dem traumatischen Schock beeinflussen. Der Schock wurde durch Einfrieren des einen oder beider Hinterbeine durch flüssige Luft hervorgerufen.

Es konnte festgestellt werden, dass getrocknete Schilddrüsen, 1—3 Wochen in einer Menge von 0,3% der Diät beigemischt, die Überlebenszeit stark verkürzen (von 10 Stunden auf 2 Stunden), also die Schockempfindlichkeit steigern. Eine ähnliche Veränderung wird auch durch eine 3 Tage dauernde, tägliche Verabreichung von 100  $\mu$ g Thyroxin hervorgerufen. Die Wirkung kommt nicht durch eine Störung der Nebennierenfunktion zustande, da das Schilddrüsenpulver auch die Schockempfindlichkeit von adrenaletomisierten Ratten zu steigern vermochte.

Wird die Funktion der Schilddrüse durch Methylthiouracil gehemmt (durch Beimischung von 0,2% in die Diät während 3 Wochen), so kommt eine Verlängerung der Überlebenszeit (von 10 Stunden auf 16 Stunden) der Tiere zustande.



Dinitrophenol in einer Dosis von 1 mg/100 g verkürzt die Überlebenszeit der Tiere nach traumatischem Schock nur in geringem Ausmass, während eine Dosis von 2 mg/100 g bereits eine ausgesprochene Verkürzung hervorruft (von 6 Stunden auf 3 Stunden). Eine im Wesen ähnliche Wirkung zeitigen auch 100—200  $\mu$ g Adrenalin.

*Issekutz sen.* und Mitarbeiter haben nachgewiesen, dass die stoffwechselerhöhende Wirkung des Thyroxins durch Sevalal verhindert werden kann. Laut den Untersuchungen der Verfasser vermindert aber eine Gabe von 12 mg/100 g Sevalal nicht die durch das Schilddrüsenpulver ausgelöste gesteigerte Schockempfindlichkeit.

Die durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass die Empfindlichkeit gegenüber dem Schock bei Steigerung des Stoffwechsels zunimmt, während bei der Verminderung der Stoffwechseltätigkeit eine Abnahme der Empfindlichkeit eintreten kann. Diese Beobachtung ist geeignet, weitere Einzelheiten des Zusammenhanges zwischen dem Schock und dem Stoffwechsel zu erklären.

P. ROHEIM, A. G. B. KOVÁCH, M. IRÁNYI, S. KISS, J. ANTAL

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## **Die Wirkung der isolierten Durchströmung des Kopfes auf das Zustandekommen von ischämischem Schock**

Eine der Möglichkeiten der Generalisierung der durch Schock verursachten Veränderungen besteht in der schädigenden Wirkung der durch die Verschlechterung des peripheren Kreislaufes hervorgerufenen Gehirnhypoxie auf das Zentralnervensystem.

Die hier beschriebenen Untersuchungen sollten Klarheit in die Frage bringen, in welcher Weise die Durchströmung des Kopfes mit normalem Blute die Überlebenszeit der im Schockzustand befindlichen Tiere beeinflusst.

Bei den Untersuchungen wurden 22 Versuche ausgeführt. Bei diesen Versuchen war der Kopf des in Schockzustand versetzten Tieres mit seinem eigenen Rumpfe nur durch das Rückenmark verbunden. Der Kopf des im Schockzustand befindlichen Tieres wurde mit dem Blut eines Spenderhundes durchströmt, der einen normalen Blutdruck und normales Blut besass. Dadurch wurde erreicht, dass in das Gehirn des mit Schock behandelten Tieres kein Blut gelangen konnte, das toxische Stoffe enthielt oder hypoxämisch war.

In Kontrollversuchen wurde nach derselben Operation der Kopf des mit Schock behandelten Hundes mit Blut aus seinem eigenen Körper durchströmt.

Es wurde festgestellt, dass die Tiere nach einer 6stündigen Abbindung der beiden hinteren Gliedmassen trotz einer durchschnittlichen Transfusion von 70 ml/kg innerhalb 1—3 Stunden nach dem Lösen der Abbindung eingingen.



Demgegenüber betrug die Überlebenszeit bei Durchströmung des Kopfes mit normalem Blut in mehr als der Hälfte der Fälle 5—6 Stunden. Selbst die kürzeste Überlebenszeit blieb in diesen Fällen über dem 3stündigen Maximalwert der Kontrollversuche.

*Poupa* hatte durch Röntgenkontrastversuche nachgewiesen, dass sich die Gefäße des Gehirns im ischämischen Schock stark verengern. Die von den Verfassern angewandte Untersuchungsmethode bot die Möglichkeit, die im Schock durch den Kopf fließende Blutmenge mittels eines Rotameters direkt zu messen.

Es wurde hierbei festgestellt, dass unmittelbar nach der Lösung der Abbindung sowohl bei den parabiotischen als auch bei den Kontrolltieren eine 2—10 Minuten dauernde Vasodilatation auftrat. Danach konnte nur bei einem Teil der Fälle eine Erhöhung des Widerstandes der Kopfgefäße nachgewiesen werden. In einem Teil der Versuche gelang es, die in Schockzustand versetzten Tiere bei einem extrem niedrigen peripheren Minutenvolumen (150—200 ml) mehrere Stunden hindurch am Leben zu erhalten, wenn ihr Gehirn mit normalem Blut durchströmt wurde.

Diese Untersuchungen erbrachten den Beweis, dass die das Zentralnervensystem schädigenden humoralen Faktoren in der Generalisierung des Schockes eine bedeutende Rolle spielen können.

J. MENYHÁRT, A. G. B. KOVÁCH, S. KISS, A. ERDÉLYI, E. KOVÁCH

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### **Die Wirkung von Dibenamin im ischämischen Schock**

Die Schutzwirkung des Dibenamins gegenüber hämorrhagischem Schock wurde bereits von *Wiggers* nachgewiesen. Nachher wurde diese Schutzwirkung des Dibenamins bei abdominalem Trauma und bei Verletzung der beiden hinteren Gliedmassen auch von *Remington* und anderen Forschern bestätigt.

In den von den Verfassern durchgeführten Versuchen wurde die Wirkung von verschiedenen Dosen Dibenamin im ischämischen Schock untersucht, der durch eine 4- oder 5stündige Abbindung der beiden hinteren Gliedmassen ausgelöst wurde. Weiters wurde die Wirkung des Dibenamins bei Gabe in verschiedenen Zeitpunkten des Schockes untersucht. Die Versuche wurden an 133 Hunden angestellt.

Es konnte festgestellt werden, dass Dibenamin sowohl in einer Dosis von 5 mg/kg als 15 mg/kg vor der Abbindung der Gliedmassen die Überlebenszeit von 2 Stunden 50 Minuten auf 7 Stunden 30 Minuten bzw. auf 8 Stunden 30 Minuten verlängert. Ein ähnlich gutes Ergebnis wurde erzielt, wenn 5 mg/kg Dibenamin gleichzeitig mit der Lösung der Abbindung verabreicht wurde. Diese gute therapeutische Wirkung des nachträglich gegebenen Dibenamins konnte



aber nicht erzielt werden, wenn der Schock durch eine 4stündige Abbindung der Hinterbeine ausgelöst wurde, besonders nicht in jenen Fällen, wo die Verabreichung des Dibenamins 1—1,5 Stunden nach der Lösung der Abbindung erfolgte.

Es wurde ferner festgestellt, dass die im ischämischen Schock wohlbekannte Anurie sich bei den mit Dibenamin behandelten Tieren nicht entwickelt, obwohl der Blutdruck auf 60—70 Hgmm gesunken war. •

Dementsprechend weist die Diurese überhaupt keine oder nur eine geringfügige Abnahme auf. Bei gleichzeitiger Untersuchung der Kreatinin- und PAH-Clearance wurde festgestellt, dass die Kreatininclearance während des Versuches nur geringfügig schwankt und dass die PAH-Clearance im Gegensatz zu den unbehandelten Tieren parallel zur Verminderung des Blutdruckes nur in kleinem Ausmass abnimmt.

A. G. B. KOVÁCH, J. MENYHÁRT, S. KISS, A. ERDÉLYI, E. KOVÁCH

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Untersuchungen über die Ausbildung des irreversiblen Schockes

In früheren Untersuchungen der Verfasser wurden im Stoffwechsel der Gewebe des im Schockzustand befindlichen Organismus verschiedene schwere pathologische Veränderungen nachgewiesen, mit denen die Verminderung des Energievorrats dieser Organismen erklärt werden kann. Auf Grund dieser Erscheinung wurde angenommen, dass die Ursache für die Irreversibilität des Schockes gegenüber Transfusion in diesen Stoffwechselveränderungen der Gewebe zu suchen ist.

Es ist bekannt, dass der Blutdruck nach Sympathektomie — trotzdem die Tiere den Blutverlust schlecht ertragen — auf einem niedrigen Wert gehalten werden kann, ohne dass ein irreversibler Schock zustande kommt. Diese Erscheinung wird — ähnlich wie die von *Wiggers* nachgewiesene und von uns bestätigte Schutzwirkung des Dibenamins gegenüber dem Schock — in der Literatur mit dem Aufhören der schädlichen Vasokonstriktion erklärt.

Demgegenüber wurde angenommen, dass die Schutzwirkung des Dibenamins nicht durch das Aufhören der Vasokonstriktion, sondern durch die Hemmung der Stoffwechselveränderungen bewirkt wird, die durch die gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems (Adrenalinämie) hervorgerufen wird.

Es wurde festgestellt, dass die mit Dibenamin behandelten Hunde bei gleichen Kreislaufverhältnissen (Minutenvolumen) wie bei den nicht behandelten Tieren das Trauma um eine viel längere Zeit überleben als diese. Gleichzeitig treten die Veränderungen im Stoffwechsel (Zunahme von Milchsäure und Brenztraubensäure, Veränderung der P-Konzentration des Plasmas, Sauerstoff-



verbrauch) auch bei schlechten Kreislaufverhältnissen erst viel später und in geringerem Ausmass ein als an den unbehandelten Tieren. Es wurde ferner nachgewiesen, dass die von den Verfassern früher beobachtete Steigerung der Amylase-Aktivität während des Schocks infolge der Gabe von Dibenamin (sowohl in den verletzten wie auch in den unversehrten Muskeln) abnahm.

Es ist bekannt, dass das beschädigte Gebiet im ischämischen Schock kurze Zeit nach der Lösung der Abbindung stark ödematös wird. Bei den Versuchen wurde beobachtet, dass das Ödem des beschädigten Gebietes entweder überhaupt nicht oder nur viel später entsteht als bei den im Schockzustand befindlichen Tieren, die kein Dibenamin erhielten. Diese Beobachtung wird auch durch jene von den Verfassern gemachte Erfahrung bestätigt, dass bei den mit Dibenamin vorbehandelten, in Schock versetzten Tieren nur eine geringfügige oder keine Hämokonzentration nachgewiesen werden konnte.

Auf Grund dieser Ergebnisse sind die Verfasser der Ansicht, dass das Bestreben der Therapie des irreversiblen Schockes — im Interesse einer Normalisierung des Kreislaufes — auch auf die Wiederherstellung des Stoffwechsels gerichtet sein soll.

Die Verhütung der durch den Schock hervorgerufenen Stoffwechselveränderungen durch Dibenamin weist auf die entscheidende Rolle hin, die das trophische Nervensystem im Zustandekommen des Schocks spielt.

GY. ÁCS

CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### **Stoffwechsel von Mäuse-Aszites-Tumor verursachenden Karzinomzellen**

Werden rund 1 Million Karzinomzellen intraperitoneal in Mäuse geimpft, so entstehen nach 8—10 Tagen 8 ml Aszites, von denen etwa 25% Karzinomzellen sind.

Diese Zellen oxydieren intensiv und weisen eine fast so grosse aerobe Glykolyse auf wie anaerobe :

$$Q_{O_2} \quad 4-6, \quad Q_{CO_2}^{N_2} \quad 20-25, \quad Q_{CO_2}^{O_2} \quad 13-18 .$$

Vom 5.—6. Tage von der Impfung an ist der in Gegenwart von Glukose gemessene Sauerstoffverbrauch grösser, als wenn keine Glukose anwesend ist. Mit der Zeit ändert sich aber dieses Verhältnis, da der Sauerstoffverbrauch ohne Glukose allmählich zunimmt und höher wird als bei der Atmung in Gegenwart von Glukose, wo der Sauerstoffverbrauch unverändert bleibt.

Parallel mit dieser Veränderung der Atmungsintensität nimmt auch die aerobe und anaerobe Glykolyse der Karzinomzellen zu. Ferner wurde auch



festgestellt, dass die Kaliumanreicherungsfähigkeit der Zellen von der seit der Impfung verflossenen Zeit abhängt. Während nämlich die 6—7tägigen Zellen nicht imstande sind, *in vitro* aus ihrer Umgebung Kalium aufzunehmen und anzuhäufen, reichern die älteren Zellen ungefähr 1,5 mg Kalium je ml Zellen an.

Die unerlässliche Voraussetzung für diese Anreicherung ist aber die Gegenwart von Glukose im Medium. Es ist überaus interessant, dass die Zellen sowohl unter aeroben als auch unter anaeroben Verhältnissen ungefähr die gleiche Menge Kalium anhäufen.

Wenn also die Karzinomzellen in Gegenwart von Glukose weniger Sauerstoff verbrauchen als ohne Glukose, dann vermögen sie in Gegenwart von Glukose Kalium anzuhäufen. Im Zusammenhang damit sei erwähnt, dass die Hemmung der Atmung durch Glukose von *Seitz* und *Jelcina* mit dem Prozess der Glykolyse selbst erklärt wird. Auf Grund dieser Erklärung nahm der Verfasser an, dass die in Gegenwart von Glukose wahrnehmbare Kaliumanreicherung nicht auf die Oxydation, sondern auf [die aerobe Glykolyse zurückzuführen ist. In den vorgenommenen Versuchen wurde nämlich die Atmung durch  $5 \cdot 10^{-4}$  Monojodessigsäure erhöht und gleichzeitig damit sowohl die Kaliumanreicherung als auch die aerobe Glykolyse gehemmt, was als Bestätigung der obigen Annahme gelten darf.

R. BALÁZS

CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Wirkung von Glutaminsäure auf den Stoffwechsel des Gehirns

In früheren Arbeiten des Verfassers wurden einige Wirkungen der Glutaminsäure auf den Stoffwechsel von Gehirnschnitten *in vitro* festgestellt. Die Glutaminsäure vermindert in einer Endkonzentration von 0,01 M den durch die Glukose aufrechterhaltenen Adenosintriphosphatgehalt auf ungefähr die Hälfte. Bei der Untersuchung des Wirkungsmechanismus wurde für diese Erscheinung die sehr wahrscheinliche Erklärung gefunden, dass im Gehirn eine intensive Glutaminsynthese und ein intensiver Glutaminabbau vor sich gehen; dieser Prozess wird durch einen ständigen Adenosintriphosphatverbrauch des Gehirns im Gleichgewicht erhalten. Nach den durchgeführten Berechnungen sind die Menge der gemessenen Glutaminsynthese und des verbrauchten Adenosintriphosphats ungefähr gleich gross.

Die Versuche wurden auf die Wirkung ausgedehnt, welche die Glutaminsäure *in vitro* auf das Gehirn ausübt. Es wurden weisse Ratten in Urethannarkose oberhalb beider Gehirnhemisphären trepaniert. Die Glutaminsäure bzw. die übrigen untersuchten Mittel wurden in die Carotis bzw. i. v. injiziert. In jedem Falle wurde eine Probe vor der Injektion aus der einen Hemisphäre und nach der Injektion aus der anderen Hemisphäre genommen. Vorher wurde in Kontroll-



versuchen nachgeprüft, dass zwischen den beiden Hemisphären kein wesentlicher Unterschied in bezug auf den Glutaminsäure- und Adenosintriphosphatgehalt bestand. Die Gehirnproben wurden in flüssiger Luft zum Gefrieren gebracht.

Es wurde festgestellt, dass die parenteral verabreichte Glutaminsäure vom Gehirn nicht aufgenommen wird. In diesem Falle konnte auch keine Verminderung der Adenosintriphosphatkonzentration des Gehirns beobachtet werden. Wenn aber die Permeabilität der Barriere durch vorher gegebenes Histamin gesteigert wird, so häuft das Gehirn — ähnlich wie *in vitro* — eine bedeutende Menge Glutaminsäure an. Gleichzeitig nimmt auch der Adenosintriphosphatgehalt des Gehirns ab.

Es ist bekannt, dass bei *Petit mal* Glutaminsäure mit gutem therapeutischem Erfolg angewandt wird. Bezüglich des Wirkungsmechanismus der Glutaminsäure wird angenommen, dass sie ihre Wirkung in diesem Falle im Zentralnervensystem ausübt. Das Wesen der Versuche zur Bestätigung dieser Annahme besteht darin, dass ein durch  $\text{NH}_4\text{Cl}$  hervorgerufener Krampf durch Glutaminsäure verhindert werden kann. Diese Versuchsergebnisse wurden vom Verfasser an Ratten bestätigt. Dagegen wurde aber festgestellt, dass die Glutaminsäure in diesem Falle ihre Wirkung nicht im Zentralnervensystem ausübt, da unter diesen Verhältnissen die Glutaminsäure nicht in das Gehirn gelangt, sondern dass die Detoxizierung des Ammoniaks in Form von Glutamin peripher erfolgt.

Es lässt sich auf Grund der ausgeführten Versuche nicht entscheiden, ob beim *Petit mal* die günstige Wirkung der Glutaminsäure durch ihren Einfluss auf das Zentralnervensystem oder durch ihren peripheren Einfluss zustande kommt. Es ist möglich, dass in diesem Falle — so wie bei zahlreichen pathologischen Zuständen (z. B. Eklampsie) — die Barriere permeabel wird, so dass dann die Glutaminsäure zentral wirkt. Dagegen konnte festgestellt werden, dass die Glutaminsäure die Ammoniakkrämpfe nicht im Zentralnervensystem, sondern peripher verhindert.

E. HORVÁTH, K. KOVÁCS, B. KORPÁSSY

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

### **Wirkung von hepatotoxischen Stoffen auf den Gehalt an freien Aminosäuren der Leber an intakten und adrektomierten Tieren**

Die Versuche wurden an 80 in jeder Hinsicht zufriedenstellenden und mit gleicher Diät ernährten weissen Ratten ausgeführt. Als hepatotoxische Stoffe benutzten die Autoren Gerbsäure, Chloroform und Kohlentetrachlorid (ca. 250 mg s. c.). An den adrektomierten Tieren wurde nur die Wirkung



der Gerbsäure untersucht. Die Tötung der Tiere erfolgte 1, 6, 12, 24, 36, 48, 58 und 72 Stunden nach Beginn der Behandlung. Die Cortison-Wirkung wurde an drei 16 Tage behandelten Ratten beobachtet (5 Tage lang täglich einmal 10 mg, vom 6. Tage an täglich 5 mg Cortison-Azetat Merck).

Zum Nachweis der freien Aminosäuren wandten die Autoren die papierchromatographische Methode an.

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass bei der durch parenterale Verabreichung von Gerbsäure hervorgerufenen Leberläsion der Gehalt der Leber an freien Aminosäuren von der Norm abweicht. 48 Stunden nach Beginn der Behandlung treten nämlich in den Kontrollen nicht nachweisbares Methionin, n-Valin und Leucin auf, daneben ist die Vermehrung von Zystin und Zystein sowie eine geringfügige Intensivierung der übrigen Flecke des Chromatogramms wahrnehmbar.

Auf die Wirkung von Chloroform und Kohlentetrachlorid erscheinen nach 24 Stunden neben erhöhtem Zystin- und Zysteingehalt ebenfalls Methionin, n-Valin und Leucin; letztere verschwinden jedoch in den späteren Phasen des Versuches allmählich aus dem Chromatogramm, was bei den mit Gerbsäure behandelten Tieren nicht geschieht.

Im Leberchromatogramm der adrektomierten und mit Gerbsäure behandelten Tiere konnte mit der in den vorhergehenden Versuchen benutzten höchsten Konzentration im Vergleich zu dem Chromatogramm der nur mit Gerbsäure behandelten Ratten keine Abweichung festgestellt werden. Bei der Untersuchung der doppelten Menge Organextrakt erscheint bei den mit Gerbsäure behandelten Tieren freie Asparaginsäure, die bei anderen Versuchsgruppen nicht nachgewiesen werden konnte. Bei derselben Konzentration erscheint auch Prolin, das sich nur bei den bilateral adrektomierten und mit Gerbsäure behandelten Tieren vermehrt hatte, jedoch nur in einem Fall und erst nach 58 Stunden.

Die Adrektomie allein führte im Vergleich zu den Kontrollen zu keiner Abweichung.

In der Leber der mit Cortison behandelten Tiere erschien ausser den auch normalerweise nachweisbaren Aminosäuren freies Prolin, Methionin, n-Valin und Leucin.

Das Zustandekommen der Leberschädigung wurde in sämtlichen Fällen durch histologische Untersuchungen nachgewiesen.

Aus den Untersuchungen der Autoren lässt sich folgern, dass wenn auch Cortison und die hepatotoxischen Stoffe in dem Gehalt der Leber an freien Aminosäuren im wesentlichen ähnliche Verschiebungen hervorrufen, für die Beobachtungsergebnisse bei der Gerbsäurebehandlung doch nicht das Ausströmen der Nebennierenrindenhormone verantwortlich gemacht werden kann, sondern dass es sich um die Folgen einer unmittelbar auf die Leberzellen gerichteten schädlichen Einwirkung handeln dürfte.



R. TARJÁN, E. SÁNDI, P. DEÁK

INSTITUT FÜR ERNÄHRUNGSWISSENSCHAFT, BUDAPEST

## Versuche zur *in vivo*-Bestimmung des Mineralstoffgehaltes im Knochensystem

Der Mineralstoffgehalt des Knochensystems ist bisher ausschliesslich *post mortem* durch chemische Analyse bestimmt worden. Auch die Bestimmung der für den Zustand des Knochensystems kennzeichnenden Festigkeit war erst nach dem Tode möglich (Tarján, Sándi, Dénes). Von den *in vivo*-Methoden sind die Balance-, Gewichts-Feststellung und Längenmessung auf Grund der Literatur und insbesondere nach den Angaben der zitierten Mitteilung zur Beurteilung der im Zustand des Knochensystems eintretenden geringen, jedoch vom physiologischen Gesichtspunkt wichtigen Veränderungen ungeeignet.

Die Autoren arbeiteten unter Weiterentwicklung des Verfahrens von Mack und Mitarbeitern eine Methode aus, die zur Beurteilung des Knochensystems *in vivo* geeignet erscheint: sie stellen vom Tier (vom Femur) unter bestimmten Bedingungen eine Röntgenaufnahme her und bilden gleichzeitig (auf dem selben Film) eine Knochentreppe oder einen Knochen-Keil ab. An bestimmter Stelle des Knochens nehmen sie an einer geraden Linie ein Densitogramm auf, das sie mit dem Densitogramm des auf dieselbe Weise aufgenommenen Keiles oder der Treppe vergleichen. Die Auswertung der auf diese Art hergestellten Densitogramme ergibt zahlenmässige Angaben über den Mineralstoffgehalt des Knochensystems: so wird an einem Versuchstier die laufende Kontrolle der im Zustand des Knochensystems eintretenden Veränderungen ermöglicht. Die Methode lässt sich zu Reihenuntersuchungen an Menschen (insbesondere an Kindern), aber auch zu diagnostischen Zwecken weiterentwickeln.

Die Autoren untersuchten ferner an Ratten mit einer Diät von verschiedenem Kalziumgehalt die Wirkung von Zitronensäure und Vitamin D. Die chemische Analyse, die Messung der Knochenfestigkeit und die oben beschriebene Methode ergaben übereinstimmende Resultate: unter den gegebenen Verhältnissen war ein Unterschied zwischen der Wirkung der Zitronensäure und des Vitamin D nicht wahrnehmbar.

L. FEKETE, J. KORPÁCZY

INSTITUT FÜR ERNÄHRUNGSWISSENSCHAFT, BUDAPEST

## Beobachtungen über den Dynamismus der Eiweiss-synthese an Hand von Serumregenerationsuntersuchungen

Es ergab sich aus unseren an Hunden gemachten Beobachtungen, dass die Abnahme, beziehungsweise Zunahme des Serumeiweisses sowohl bei Entziehung als erneuter Verabfolgung des Eiweisses nicht gleichmässig, sondern etappen-



mässig, sprungweise verläuft. Bei Eiweissentziehung geht der Verminderung des Serumeiweisses ein Wellenberg voraus, der von einem auf niedrigerem Niveau bleibenden Zustand gefolgt wird. So schreitet dieser Prozess allmählich nach unten fort, bis das niedrigste Niveau erreicht wird. In der Eiweiss sättigungsphase folgt dann dem Wellental eine dauernd auf höherem Niveau bleibende Steigerung. In dieser Weise schreitet der Eiweissaufbau weiter fort, bis er den ständigen Ausgangswert erreicht. Die dynamischen Wellen melden sich auch dann, wenn dem Organismus bereits kein Material zur Synthese zur Verfügung steht.

Die Eiweiss synthese zeigt demnach zwei Phasen. Eine negative Senkungsphase, der immer eine positive Erhöhungsphase folgt. Der Organismus bedarf nämlich immer einer gewissen Zeit zur Erreichung der wirksamen Synthese. Der Dynamismus tritt auch am Ende der Hungerperiode in Erscheinung.

H. TANGL

TIERPHYSIOLOGISCHES FORSCHUNGSIKITUT, BUDAPEST

### **Die biologische Wirkung hoher Dosen Syntestrin**

Aus den Ergebnissen von vier Versuchsreihen mit 130 Schweinen geht hervor, dass durch einmalige Verabreichung einer intramuskulären Injektion von 30 mg Syntestrin (Diäthyl-Stilboestrolum-dipropionicum) in ölicher Lösung — durch Vermittlung der Hypophyse — nicht nur die Follikelreifung im Ovarium vier-fünf Monate lang verhindert werden kann, sondern — gleichfalls über die Hypophyse — auch die Schilddrüsenfunktion herabgesetzt werden konnte. Dadurch steigert sich auch die Futterverwertung der Tiere wesentlich. Das Gewicht der behandelten Tiere war am Ende des 210 Tage währenden Versuches bei gleichem Futterverbrauch um 5,8 kg höher als das der unbehandelten Schweine. Das gewünschte Endgewicht von 140 kg erreichten sie 14 Tage früher als die Kontrolltiere. Hierdurch lässt sich je Tier 40 kg Futter ersparen. Aus den Untersuchungen nach der Schlachtung ging hervor, dass das Durchschnittsgewicht des Eierstocks der behandelten Tiere 8,4 g, das der unbehandelten 11,6 g betrug. Bei der chemischen Analyse der Fleischproben (*Musc. longissimus dorsi*) stellte der Autor fest, dass die Muskeln der behandelten Tiere mehr Eiweiss (+ 2,8% bzw. 1,2%) und weniger Fett (— 2,7% bzw. — 1,9%) enthielten als die der Schweine aus der Kontrollgruppe. Unter Berufung auf die günstigen Ergebnisse dieser Versuche schlägt der Autor vor, dass die zur Mast bestimmten Tiere nicht kastriert, sondern mit Syntestrin behandelt werden sollen, da die Anwendung dieses Wirkstoffes einen bedeutenden wirtschaftlichen Nutzen ergeben könnte.



## Nahrungswahl von Ratten mit Hypertonie neurogenen und renalen Ursprungs

Es ist bekannt, dass Ratten fähig sind, das für sie biologisch nötige Nahrungsmittel selbst auszuwählen.

Wir untersuchten, wie die Nahrungsmittelwahl der auf neurogenem Wege sowie auf renalem Wege hypertonierten Ratten von der der Kontrolltiere abweicht. In unserem Experiment brachten wir durch äussere Reize (Ton, Licht, Elektrizität) eine dauerhafte neurogene Hypertonie mittels der Methode von *Händel* und Mitarbeiter zustande. Der Blutdruck dieser Tiere war durchschnittlich  $160 \pm 8$  Hgmm. Bei einer anderen Gruppe von Tieren verursachten wir renale Hypertonie nach *Grollmans* Methode. Der Blutdruck dieser Tiere war durchschnittlich  $180 \pm 10$  Hgmm. Wir setzten die Kontrolltiere keinerlei Wirkung aus, ihre Tension war normal. Wir hielten jedes Tier isoliert und stellten täglich auf die Dauer von 3—3,5 Stunden verschiedene Nahrungsmittel enthaltende Töpfe in ihren Käfig. Die Tiere konnten vier Wochen hindurch aus normalen, eiweissreichen, eiweissarmen Gruppen von Vitamin B-reichen und Vitamin B-armen semi-synthetischen Nahrungsmitteln wählen.

Die Erfahrung zeigte, dass die neurogen hypertonischen Tiere um 65% mehr Vitamin B verzehrten als die Tiere der Kontrollgruppe und um 54% mehr als die renal hypertonierten. Ihre Wahl in anderen Nährmitteln unterschied sich nicht. Der Kohlehydrat-, Eiweiss-, Fett- und Vitaminverbrauch der renal hypertonierten Tiere stimmte mit den Kontrolltieren überein, aber ihr Eiweissverbrauch unterschied sich qualitativ. Die renal hypertonierten Tiere verzehren um 39,2% weniger Fleischmehl und demgemäss mehr Kasein als die Kontrollgruppe. Die Unterschiede sind signifikant.

Wir nehmen an, dass die Tiere durch die experimentelle Neurose, durch welche wir die neurogene Hypertonie zustande brachten, in einen relativen Vitamin B-Mangel geraten.

L. BALOGH

STAATLICHE HEILANSTALT, KÉKESTETŐ

## Mit kurzer Latenz messendes Respirationskalorimeter

Die in den letzten Jahren auf dem Gebiet der Wärmeregulation durchgeführten Untersuchungen deuten immer mehr darauf hin, dass die Aufrechterhaltung der Körpertemperatur auf einem bestimmten Niveau sich aus der Summation der kurzen Periodenveränderungen der Wärmeerzeugung und



Wärmeabgabe ergibt. Das nachstehend bekanntgegebene Respirationskalorimeter hat sich zur Messung dieser kurzen Periodenveränderungen als geeignet erwiesen.

Ein Versuchstier (Ratte) wird in einem gut verschliessbaren Kupferkasten im Wasserbad untergebracht. Mittels einer Pumpe wird durch den Kasten eine ständige Luftströmung unterhalten. Die Menge der Durchströmung beträgt 3 l/Minute, der Kubikgehalt des Kastens ist 1,5 l, so dass im Sinne der Formel ( $E = 1 - e^{-\frac{r}{V}}$ ) die in der Wärmeerzeugung eintretende Veränderung innerhalb 3 Minuten den Maximalwert in der ausströmenden Luft erreicht, die mit einem Diapherometer analysiert werden soll.

Der dünnwandige, ins Wasser gestellte Kupferkasten besitzt eine geringe Wärmekapazität, so dass die in der Wärmeabgabe eintretende Veränderung rasch (in 1,5 Minuten) das Maximum erreicht, wodurch sich natürlich die Innentemperatur des Kastens nur wenig verändert. Zehn reihenweise geschaltete Kupfer-Konstantan-Wärmeelemente gewährleisten die genaue Messbarkeit dieser minimalen Wärmedifferenz.

Der Wasserdampfgehalt der in den Kasten eintretenden und sich daraus entfernenden Luft wird von einem trocken-feuchten Thermolement mit 3 Minuten Maximum gemessen.

Mit Hilfe eines Elektronenschalters wird die Bewegung des Tieres mit einem einfachen Apparat summiert.

L. GYERMEK, E. KASZTREINER, K. NÁDOR

PHARMAKOINDUSTRIELLES UND ARZNEIFORSCHUNGSMUSEUM, BUDAPEST

## Pharmakologie der auf die vegetativen Ganglien wirksamen neuen Verbindungen

Es gelang uns, in Untersuchungen mit Verbindungen tropinesterartiger Struktur sehr starke und in Tierversuchen selektiv wirkende ganglienlähmende Verbindungen zu gewinnen. So ist z. B. die Wirkung der N-310-Verbindung (p-Phenyl-benzyl-dl-mandetyl-tropinium-bromid) molar hundertmal stärker als die des TEA, sie ist also noch viel aktiver als das Hexamethonium. Es gelang, mit Änderung der quaternären Struktur die ganglienlähmende Wirkung im Verhältnis zur Grundverbindung (Methyl-dl-mandetyl-tropinium-bromid) auf das Zehnfache zu steigern, die parasympathikuslähmende Nebenwirkung aber auf das 10–15fache zu mindern. Zur Prüfung des Zusammenhanges zwischen Struktur und Wirkung der tropinartigen, sehr aktiven Ganglienlähmer versuchten wir, das Tropin auf zweierlei Arten zu zerlegen. Völlige Zerlegung der Tropeine (einfaches Piperidinium, quaternäre basische Alkoholester-Derivate) erzeugte



Verminderung der ganglienlähmenden Wirkung. Die die sterische Struktur der ein Tropangerüst besitzenden Verbindungen teilweise behaltenden :2,6-Dimethyl-4-acyloxy-piperidinium-Derivate bewahrten beinahe völlig die ganglienlähmende Wirkung. Unter den mit zahlreichen Arakylgruppen quaternisierten Tropeinen führte das Einbringen der p-Phenyl-benzyl-Gruppe unter anderen zu zwei sehr stark ganglienerregenden Verbindungen, von denen die eine: das N—417: (p-Phenyl-benzyl) Aminobenzoyl-trans-(tropiniumbromid) die sympathischen Ganglien molar achzigmal stärker reizt als das Nikotin. Ihre blutdrucksteigernde Wirkung ist mit der des Adrenalins nahezu identisch, demnach wirken sie 8—10mal stärker als die bisher bekannten stärksten ganglienerregenden Verbindungen [basische Phenolaether von Hey—Brit. J. Pharmacol. 7. 117, (1952)].

L. GYÖRGY, J. PÓRSZÁSZ

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Beiträge zur adrenolytischen Wirkung der Parasympatholytika

Bekanntlich ruft eine stark parasympatholytisch wirkende Verbindung, z. B. Skopolamin, intravenös einem Tiere verabfolgt, durch Ausschaltung des Vagustonus Steigerung der Pulsfrequenz und Erhöhung des Blutdruckes hervor. Es wurde aber auch vielfach beobachtet, dass Atropin in entgegengesetztem Sinne wirkt, indem es statt der aus seiner parasympatholytischen Eigenschaft folgenden Blutdrucksteigerung, Blutdrucksenkung erzeugt. Die Ursache dieser Senkung liegt nach den Untersuchungen mehrerer Autoren teils in seiner ganglienlähmenden, teils in seiner adrenolytischen Wirkung.

Die adrenolytische Wirkung kann an der Nickhaut der Katze gut geprüft werden. Hier verursacht 5  $\mu\text{g/kg}$  Adrenalin eine erhebliche Kontraktion, die durch 0,5—0,1 mg/kg Atropin 24—25 Minuten lang gehemmt werden kann. Diese Wirkung steht in keinem Zusammenhang mit der ganglienlähmenden Eigenschaft, da ganglienlähmende Mittel, z. B. TEA, die durch Adrenalin verursachten Nickhautkontraktionen nicht hemmen, sondern im Gegenteil, steigern. Andere Parasympatholytika üben keine dem Atropin ähnliche Wirkung auf die Nickhaut. Es ist nicht an eine etwaige, auf die glatte Muskulatur ausgeübte krampflösende Wirkung zu denken, da das spasmolytisch wirkende Papaverin die Wirkung des Adrenalins auf die Membrana nictitans ebenfalls steigert. Das stark sympathikuslähmend wirkende Yohimbin verhindert natürlich auch an der Nickhaut die Adrenalinwirkung, aber merkwürdigerweise nur in verhältnismässig hohen 200  $\mu\text{g/kg}$  Dosen. (Es wirkt also nur 5—10mal stärker als das Atropin.) Diese gut bewertbare adrenolytische Wirkung tritt — wenn auch in geringerem Ausmass — auch am Blutdruck in Erscheinung. Wir haben den Blutdruck an der Art. carotis skopolaminisierter Katzen mit Quecksilbermanometer gemessen. Die pressorische Wirkung des Adrenalins fällt nach



2—3 mg/kg Atropin binnen 1—2 Minuten beträchtlich (20—43%) herab. Bei Vergleich des Atropins mit anderen Parasympatholytika fanden wir, dass diese entweder überhaupt keine adrenolytische Wirkung entfalten oder nur in viel geringerem Masse als das Atropin (Homatropin, Atropinschwefelsäureester, Skopolamin, Benzoyltropin). Die quaternäres Nitrogen enthaltenden Parasympatholytika steigern die pressorische Wirkung des Atropins.

Wir wollten untersuchen, ob in der blutdrucksenkenden Wirkung ausser der von *Rothlin* und *Konzatt* sowie von *Gyermek* erwiesenen ganglienlähmenden Eigenschaft nur die adrenolytische Wirkung der Verbindung oder auch etwaige andere Faktoren eine Rolle spielen.

In der blutdrucksenkenden Wirkung einer Verbindung mag ihre herzwachende oder spasmolytische Wirkung eine Rolle haben.

Wir haben zuerst die herzwachende Wirkung ausgeschlossen. Aus unseren mit dem *Hendersonschen* Kardiometer durchgeführten Versuchen ergab es sich, dass vom Atropin, Novatropin und Papaverin (alle drei in äquidepressorischen Dosen verwendet) nur Papaverin eine herzwachende Wirkung besitzt, von Atropin und Novocain wird die Herztätigkeit nicht beeinflusst.

Ferner prüften wir die Frage, ob in der durch Atropin bewirkten Blutdrucksenkung eine spasmolytische Wirkung eine Rolle habe. In unseren Versuchen an spinalen Katzen waren die normal stark depressorisch wirkenden 2—3 mg/kg Atropindosen unwirksam. Papaverin erzeugt in Dosen, die mit der obigen Atropingabe an intakten Katzen verglichen eine gleich starke Blutdrucksenkung hervorrufen, auch am spinalen Tier eine erhebliche Vasodepression. Somit kann das Ausbleiben der blutdruckherabsetzenden Wirkung des Atropins nicht damit erklärt werden, dass der Blutdruck hier bereits so niedrig ist, dass er nicht weiter herabgesetzt werden kann. Atropin senkt also den Blutdruck nicht infolge seiner spasmolytischen Eigenschaft. Wenn wir spinalen Katzen eine Adrenalininfusion geben, so wird durch Atropin der Blutdruck wieder herabgesetzt. In solchen Fällen wirken die Ganglienlähmer nicht depressorisch, weil im Erhalten des Blutdrucks nicht die die Ganglien passierende Nervenregung, sondern das von aussen eingeführte Adrenalin die grösste Rolle spielt. Demnach ist hier die vasodepressorische Wirkung des Atropins nicht durch seine ganglienlähmende, sondern durch seine adrenolytische Wirkung bedingt. In diesen Versuchen waren die Quaternärnitrogen enthaltenden ganglienlähmenden Mittel, wie Novatropin und Atropinmethyljodid, ebenfalls wirkungslos.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die blutdrucksenkende Atropinwirkung sich aus zwei Faktoren zusammensetzt, aus der ganglienlähmenden und der adrenolytischen Wirkung. Die letztere tritt sehr deutlich an der Nickhaut der Katze in Erscheinung. Die adrenolytische Wirkung des Atropins ist sehr fest an die chemische Struktur gebunden, und jede Änderung daran geht mit starker Schwächung der Wirkung, ihrer Behebung oder Umkehrung einher.



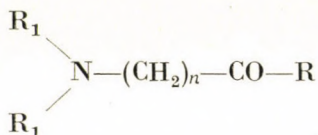
Die adrenolytische Wirkung des Atropins kommt wesentlich stärker an der Nickhaut, als an den peripheren Gefäßen zur Geltung. Es ist nicht ausgeschlossen, dass sich andere glatte Muskeln des Organismus auch in dieser Weise verhalten. Es ist nämlich bekannt, dass der durch Adrenalin verursachte Pyloruskrampf durch Atropin gelöst werden kann.

J. PÓRSZÁSZ, L. ISSEKUTZ, P. HAJDU, K. GIBISZER—PÓRSZÁSZ

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### Beiträge zur Pharmakologie der Aminoketonen

Die allgemeine Formel der von uns hergestellten Verbindungen ist die folgende :



Die am meisten charakteristische Eigenschaft der Verbindungen ist, dass sie durch Nikotintartarat verursachten Tremor und Konvulsionen an Kaninchen hemmen und auch Mäuse gegen tödliche Nikotindosen schützen. Unter den Verbindungen fanden wir dem *Parpanit* gleichwirkende. An Katzen wirken sie blutdrucksenkend, aber sie schwächen die Wirkung des Doryls und Adrenalins nicht. Sie paralysieren die vegetativen Ganglien nicht; sie zeigen einen schwach spasmolytischen Effekt am isolierten überlebenden Kaninchen- und Meerschweinchendünndarm, jedoch hemmen sie den Nikotinkrampf in viel kleinerer Konzentration als den von Azetylcholin verursachten Krampf. Damit unterscheiden sie sich von *Parpanit*, welches sich umgekehrt verhält. Manche der Verbindungen hemmen bedeutend die Wasserdiurese in Ratten. Die antinikotinischen Verbindungen sind gegen Tetracorkrämpfe wirkungslos.

Zusammenfassend: die nikotinolytische Eigenschaft der von uns hergestellten Verbindungen unterscheidet sich von den in der Literatur bisher beschriebenen Verbindungen darin, dass sie keine atropinähnliche, adrenolytische, ganglienlähmende und antihistaminartige Wirkung haben.

K. NÁDOR, F. HERR, GY. PATAKY, B. LOSONCZY

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### Über lokalanästhetisch wirkende Quaternärester

Es ist aus unseren früheren Untersuchungen bekannt, dass die Alkyl- und Aralkyl-Quaternärderivate der tertiären lokalanästhetischen Verbindungen sich langsam entwickelnde, aber dauernd wirkende Lokalanästhetika sind.



Zur weiteren Ausdehnung der allgemeinen Gültigkeit unserer Feststellung wurden zahlreiche solche Verbindungen hergestellt und untersucht, die durch die  $\equiv \text{N}^+-\text{CH}_2-\text{COOR}$  allgemeine Formel charakterisiert sind und wo das  $\text{N}^+$  in der basischen Seitenkette der Lokalanästhetikagelagert ist. Die Synthese der Verbindungen führten wir so aus, dass wir auf das Tertiäramin verschiedene Bromessigester additionierten. Die pharmakologische Wirkung der Verbindungen war ganz besonders überraschend: die anästhetische Wirkung stellte sich bei ihrer Anwendung, wie bei den Aralkylderivaten, ebenfalls langsam ein, die Wirkung war aber nur von kurzer Dauer. Dies erklären wir damit, dass die  $\equiv \text{N}^+-\text{CH}_2-\text{COOR}$ -Esterbindung im Organismus zu nicht lipophilem Betain hydrolysiert und demzufolge unwirksam wird. Diese Annahme wurde mit der Herstellung des Betains und durch die Untersuchung seiner Wirkung bestätigt.

GY. PATAKY, F. HERR, J. BORSI

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Untersuchungen über die gemeinsame Anwendung von Lokalanästhetika verschiedenen Typs

Nach den Untersuchungen von *Fleckenstein* besteht am Froschnerven ein Antagonismus zwischen Procain und Veratrin. Diese Ergebnisse konnten auch wir am Froschischadicus bestätigen, dagegen fanden wir an Ratten keinen Antagonismus, sondern einen starken Synergismus ( $\frac{1}{6}$  Procain +  $\frac{1}{3}$  Veratrin = 100%-ige Wirkung). Bei gemeinsamer Verabfolgung von Veratrin und quaternären Lokalanästhetika beobachteten wir auch einen Synergismus. Die quaternären Lokalanästhetika entfalten — wie schon früher erwiesen — ihre Wirkung langsam (30 Minuten), die Anästhesie ist aber von langer Dauer (5–6 Stunden). Wurden sie mit Veratrin gegeben, so trat ihre Wirkung binnen 5 Minuten auf, dauerte aber höchstens 90 Minuten, sie zeigten also volle Ähnlichkeit mit den tertiären Verbindungen. Unserer Meinung nach dürfte die Ursache des Synergismus und der letztgenannten Erscheinung darin liegen, dass Veratrin durch Auflockerung der Nervenmembran das Eindringen der Lokalanästhetika in die Nerven erleichtert.

E. KOMLÓS, J. KNOLL, L. TARDOS, V. SZÁSZ

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Weitere Untersuchungen bezüglich des Synergismus der Analgetika und der parasympathomimetischen Stoffe

In mehreren Abhandlungen widerlegten wir jene in der Literatur verbreitete Auffassung, dass die Ursache des Synergismus zwischen Analgetika und parasympathomimetischen Stoffen im gemeinsamen cholinergen Mechanismus



der beiden Mittel besteht. Aus Modellversuchen folgerten wir auf die Ursache der Wirkungssteigerung. Diese Versuche zeigen, dass die parasympathomimetischen Stoffe die Verteilung der Analgetika im Organismus so beeinflussen, dass die Zahl der in das Zentralnervensystem hineingeratenen aktiven analgetisch wirkenden Moleküle zunimmt, wie auch die schmerzstillende Wirkung. Es ist eine bekannte Tatsache, dass normalerweise nur ein Bruchteil der verabreichten analgetisch wirkenden Moleküle in das Zentralnervensystem hineingerät, ihr grösserer Teil wird in verschiedenen Teilen des Organismus, hauptsächlich in der Leber, metabolisiert. Wir untersuchten die Rolle der Leber im obigen Synergismus.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass die analgetische Aktivität von Morphin- und Methadonlösungen nach einstündiger Durchströmung durch Froschleber sich ungefähr um 40—70% vermindert. Wenn wir der durchströmten schmerzstillenden Lösung vor der Durchströmung Prostigmin oder Pilocarpin in so geringer Konzentration zusetzten, dass sie keine synergistische Wirkung ausüben können, hemmten diese die Abnahme der schmerzstillenden Wirkung in bedeutendem Masse. Monojodessigsäure hatte auch in einer Konzentration von  $M/1500$  dieselbe Wirkung.

Die Versuche rechtfertigen also jene Voraussetzung, dass Prostigmin und Pilocarpin mit der Änderung der endogenen Verteilung des Morphins und Methadons deren schmerzlindernde Wirkung steigern. Wir müssen aber bemerken, dass in unseren auf Dolantin und Amidazophen bezüglichen Vorversuchen — laut unserer Methodik — die bindende oder inaktivierende Kapazität der Froschleber nicht nachgewiesen werden konnte.

M. FORBÁTH, J. PATAKY, A. K. PFEIFER, P. HAJDU

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## **Trennung der Wirkungen antikonvulsiver Verbindungen**

Bei Untersuchung der bekannten antikonvulsiven Verbindungen — vor allem Diphedan und Phenuron — konnten wir feststellen, dass die stoffwechselsteigernde Wirkung des Thyroxins von allen diesen Verbindungen verhindert, beziehungsweise vermindert wird, demnach können sie auch als auf die Stoffwechselzentren wirkende Sedativa in Betracht kommen.

Die von uns hergestellte Phenylamino-essigsäure verfügt über eine erhebliche krampfhemmende Wirkung, beeinflusst aber die Thyroxinwirkung in keiner Weise, woraus zu schliessen ist, dass die antikonvulsive und die Stoffwechselzentren beruhigende Wirkung nicht unbedingt gekoppelte Eigenschaften sind. Durch die Trennung beider dürfte sich die Möglichkeit ergeben, Verbindungen zu entdecken, welche einen gut definierten Angriffspunkt besitzen, beziehungsweise auf das Stoffwechselzentrum eine beruhigende Wirkung ausüben.



L. SZPORNÝ, A. K. PFEIFER, J. PATAKY

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Pharmakologische Beiträge zum Vorhandensein peritonealer Hemmungsrezeptoren

Wir prüften in unseren Versuchen die Beeinflussung der durch Aktedron verursachten Erregung.

Der Grad der Erregung wurde an weissen Ratten mit dem von *Komlós* und Mitarb. beschriebenen Apparat gemessen, dessen Wesen darin besteht, dass die Menge des Wassers, das von dem durch den Zitterkäfig geschlossenen System ausgedrängt wird, von der Erregung der Tiere (Bewegungssteigerung) abhängig, eine Änderung erfährt.

Wir haben festgestellt, dass auf die Wirkung von s. c. verabfolgten 0,25 mg/100 g Aktedron die Menge des ausgedrängten Wassers in der Zeiteinheit durchschnittlich 1100 ml betrug. Gaben wir den Tieren 10 Minuten nach dem Aktedron 50 mg/100 g KCl i. p., so betrug die Menge des ausgedrängten Wassers durchschnittlich 350 ml, demnach wird die Aktedronerregung durch intraperitoneal verabfolgtes KCl signifikant vermindert. An Hand unserer Versuche machten wir die Erfahrung, dass die Aktedronerregung durch i. v., s. c. und peroral verabfolgtes KCl nicht beeinflusst wird.

Weitere Untersuchungen führten zum Ergebnis, dass das den parasympathischen Endapparat reizende Doryl (10  $\mu$ g/100 g) intraperitoneal verabfolgt die Aktedronerregung verhindert, während es s. c. injiziert diese nicht beeinflusst. Atropin vernichtet die Wirkung des i. p. gegebenen Doryls.

Intraperitoneal verabfolgtes Histamin (3 mg/100 g) beeinflusst die Aktedronerregung nicht.

In weiteren Versuchen wurde festgestellt, dass KCl bzw. Doryl intraperitoneal verabfolgt auf die stoffwechselsteigernde Wirkung keinen Einfluss ausübt. Auf Grund dieser Ergebnisse scheint die Annahme berechtigt zu sein, dass in der Peritonealhöhle der Ratten Rezeptoren cholinergischer Art vorhanden sein dürften, deren Erregung der kortikalen Aktedronwirkung entgegenwirkt.

M. GÁBOR, L. KISS

PHARMAKOLOGISCHES UND PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

## Versuche zur Frage des Zusammenhanges zwischen Herzwirkung und chemischer Struktur

Unsere Versuche wurden in vier Serien an nach *Straub* isolierten und mit Ringerlösung genährten Froschherzen ausgeführt und die Wirkung der zu untersuchenden Stoffe auf das in verschiedener Weise geschädigte Herz beobachtet.



Bezüglich der Struktur der untersuchten Stoffe möchten wir bemerken, dass keiner von diesen ein Steringerüst enthält.

- I. Versuchsreihe :  $\alpha$ -Pyron-Derivate (Aesculin, Aesculetin, Ellagsäure).
- II. Versuchsserie :  $\gamma$ -Pyron-Derivat (2-Methyl-5,8 Dimethoxy-chromon).
- III. Versuchsserie : Chromanolderivate (Hämatoxylin, Hämatein, Brasilin).
- IV. Versuchsserie : Verbindungen mit offenem Ring (Diisoeugenol, Isochromenium-chlorid, Phloridzin).

Unter den  $\alpha$ -Pyronderivaten verdient bezüglich der Wirkung nur das Aesculetin Erwähnung. Es vermochte die durch die verschiedenen Pharmaka geschädigte Herzfunktion in 50% der Fälle zu bessern. Als sehr wirksam erwies sich das 2-methyl-5,8-dimethoxy-chromon zur Besserung der Funktion des vergifteten Herzens. Nach Untersuchung dieses Chromonderivates führten wir Versuche mit dem Chromanolstruktur besitzenden Hämatoxylin, Brasilin, Hämatein aus und erhielten eine auffallende Wirkung auf die Normalisierung der Funktion des durch kalziumarme Ringerlösung, Milchsäure, Chinin, Azetylcholin und Narkotika gelähmten Herzens. Unter den Verbindungen mit offenem Ring, die mit den Chromanol- und Chromonderivaten in nahe Analogie gebracht werden können, erwies sich am wirksamsten das Isochromenium-chlorid.

Auf Grund unserer Untersuchungen bezüglich der Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und Wirkung ist folgendes zu sagen. Die Dioxygruppe mit o-Lage spielt zweifellos eine Rolle in der Wirkung. Das o-Dioxygruppe enthaltende Aesculetin ist zum Beispiel wirksamer als das Aesculin, in dem an die eine Hydroxylgruppe ein Zuckerteil gebunden ist. Das zwei Dioxygruppen in o-Lage enthaltende Hämatoxylin ist wirksamer als das nur eine o-Dioxygruppe enthaltende Brasilin. Nach unseren Untersuchungen spielen aber die o-Dioxygruppen keine ausschliessliche Rolle in der Wirkung ; im sehr wirksamen 2-Methyl-5,8-dimethoxychromon ist kein Hydroxyl in o-Lage zu finden. Untersuchungen an den Verbindungen mit offenem Ring zeigen, dass das Aufgehen des für die Wirkung verantwortlichen Teiles im Strukturgerüst zur Verminderung der Wirkung führt (Diisoeugenol).

Durch die Beobachtung der auffallenden Wirkung der Chromanolstruktur enthaltenden Verbindungsgruppe hoffen wir, dass es uns gelang, die Aufmerksamkeit behufs Erforschung der kardiotonisch wirkenden Pharmaka auf die Chromanolderivate zu richten.

B. KELENTEI, T. VÁLYI NAGY

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

### Neuere Beiträge zur Pharmakologie des Malonitrils

Wir haben in unserem Institut die Wirkung des Malonsäuredinitrils (MDN) in mehrfacher Hinsicht untersucht. In der vorliegenden Arbeit befassen wir uns mit der pharmakologischen Wirkung des MDN.



1. MDN in Dosen von 4—40 mg/kg ruft keine signifikante Änderung im Blutdruck von Katzen und Hunden hervor.

2. Bei mit Dosen von 8—12 bzw. 28 mg/kg MDN vorbehandelten Katzen fiel die Wirkung der 5—10 Minuten später verabreichten 10—100  $\mu$ g Adrenalin auf die Hälfte, ein Viertel bzw. auf ein Zehntel herab. Höhere MDN-Dosen paralysieren die Wirkung von tödlichen Adrenalingaben.

3. Die Wirkung des MDN dauert anderthalb bis zwei Stunden, dann kehrt die Adrenalinempfindlichkeit allmählich zurück.

4. Diese Wirkung des MDN kommt auch am dekapitierten Tier zustande.

5. Es ergab sich aus Versuchen an parabiotischen Katzen, dass MDN das Adrenalin nicht inaktiviert, weil das Blut des mit MDN vorbehandelten und nicht adrenalinempfindlichen Tieres »A« in das intakte Tier »B« transfundiert eine intensive Adrenalinwirkung zeigt. 10 Minuten nach Verabfolgung ist dieser Wirkstoff mit dem Blute des mit MDN vorbehandelten Tieres in den Organismus des anderen Tieres nicht übertragbar.

6. Nach 40 mg/kg und höheren Dosen von MDN wird das Tier dyspnoeisch, die Dyspnoe ist aber nicht zentral bedingt, da durch intrazysternal injiziertes 0,01 g MDN weder das Vasomotoren- noch das Atemzentrum gelähmt wird. Die Dyspnoe ist nicht der Wirkung der CN-Gruppe zuzuschreiben.

7. Die Stärke der durch Adrenalin erzeugten Kontraktion der Nickenhaut ist der Konzentration des MDN proportional.

8. Die sympatholytische Wirkung des MDN ist auch am isolierten hypodynamen Froschherzen nachweisbar.

9. An *Krankov* — *Pissemkyschen* und *Trendelenburgschen* Gefäßpräparaten wurde die durch Adrenalin erzeugte Abnahme der Tropfenzahl durch MDN verhütet.

10. MDN hat keine tonuserabsetzende Wirkung auf den in situ befindlichen und isolierten Darm, es antagonisiert nicht die adrenolytische Darmwirkung. Dieselben Wirkungen beobachteten wir am nicht schwangeren Meer-schweinchenuterus.

11. Die sympatholytischen Wirkungen des MDN werden durch  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  nicht aufgehoben, andererseits wirkt MDN synergetisch mit Ergotamin, wobei aber der Wirkungsmechanismus des letzteren von dem des MDN abweicht.

J. URI, I. SZILÁGYI, G. SZABÓ

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## **Achoricine, Wirkstoffe des *Achorion gypseum***

(WIRKSTOFFE AUS *DERMATOPHYTEN* I.)

1. An Hand unserer Untersuchungen über die antagonistischen Eigenschaften der *Dermatophyton*-stämme konnten wir die ausgesprochen antibakterielle Eigenschaft eines *Achorion gypseum*-Stammes beobachten. Die Wirkstoffe



wurden rein isoliert, wodurch es — zum erstenmal in der Weltliteratur — gelang, aus dem Dermatophyton auf Grund seiner physikalischen Eigenschaften drei reine antagonistische Produkte zu gewinnen.

2. Züchtung: Wir führten Flächen-, Schüttel- und Tieffermentationszüchtungen an dem von uns bereits beschriebenen Nährboden aus. Die Züchtung erfolgte bei 28—30° C. Optimales pH: 8, Züchtungsdauer an der Fläche: zwei Wochen, mit Schüttelzüchtung: neun Tage, mit Tieffermentation: sechs Tage. Am besten gelang die Züchtung bei alkalischem pH, obwohl das Wachstum hier am schwächsten ist.

3. Isolierung: Erschöpfende Ätherextraktion im Flüssigkeitsextraktor. Der Ätherextrakt wurde über Kochsalz getrocknet. Nach Abdampfung des Äthers entsteht ein charakteristisch riechender, dünner öligler Rückstand.

Reinigung: Fraktionierte Destillation bei atmosphärischem Druck in einem mit Spezialkolonne versehenen Mikrodestillierapparat. Drei Wirkstoffe von konstantem Siedepunkt und konstanter Refraktion können abgesondert werden.

A) Fraktion Kp<sub>758</sub> : 69— 71° C n<sub>D</sub><sup>25</sup> : 1,4030

B) « « : 97— 99° C « 1,4312

C) « « : 106—106,5° C « 1,3968

An Agarplatte gegen Staphylokokkus geprüft, wächst mit Erhöhung des Siedepunktes der im Auslöschungsring ausgedrückte Wirkungswert der drei Fraktionen, die bei der Verdünnung 1 : 200 ihr Maximum erreicht haben. Die reinen Wirkstoffe sind farblose, charakteristisch riechende, ölige Flüssigkeiten, deren spezifisches Gewicht niedriger ist als das des Wassers. Nach analytischen Daten enthalten die drei Produkte weder Schwefel noch Nitrogen. Die CH-Werte zeigen gerade infolge ihrer Verflüchtigung bisher noch Streuung. Die Konstitutionsaufklärung der Wirkstoffe wurde in Gang gesetzt.

4. Spektrum: Mit Ausnahme der Sarzinen üben sie auf alle bekannten grampositiven und gramnegativen Mikroorganismen (20 verschiedene Arten) eine Hemmung aus. Es ist besonders zu betonen, dass sie auch das Wachstum der Dermatophyten hemmen.

5. Die Toxikologie wurde bisher an Ratten untersucht. 5 g/kg Körpergewicht s. c. verabfolgt erwies sich als nicht toxisch. Therapeutische Versuche sind im Gange.

6. Der in die Haut eingeriebene Wirkstoff ruft Hyperämie hervor. Es ist anzunehmen, dass diese Wirkstoffe des Pilzes imstande waren, andere Mikroorganismen der Umgebung auszurotten und durch die Hyperämie eine für die Ansiedlung und Vermehrung günstige Umgebung zu schaffen.

Es ist besonders hervorzuheben, dass die Wirkstoffe auch in gasförmigem Zustand eine ausgesprochene antagonistische Wirkung entfalten.



G. SZABÓ, ZS. KOVÁCS, Z. SZABÓ, J. URI

PHARMAKOLOGISCHES UND GERICHTLICH-MEDIZINISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN  
UNIVERSITÄT, DEBRECEN**Toxikologie des 8-Hydroxylochinolins (Oxin)**

Wir haben mit akuter und chronischer Dosierung an verschiedenen Tieren toxikologische und histologische Untersuchungen ausgeführt und pharmakologische Beobachtungen gemacht.

Die Reihenfolge der Tiere entsprechend der abnehmenden Toxizität des Mittels war bei akuter Dosierung die folgende: Maus, Ratte, Katze, Meer-schweinchen, Kaninchen. Das Mittel ist demnach für die Maus sehr, für grössere Tiere viel weniger toxisch. Bei chronischer Dosierung mit Verteilung der akuten toxischen Dosis in mehrere Teile verursachte selbst das Mehrfache der Dosis letalis keinetoxischen Symptome, beziehungsweise pathologischen Veränderungen der Gewebe. In bedingten und unbedingten Reflexversuchen zeigte bei chronischer Dosierung die Reflexfähigkeit, beziehungsweise Reflexzeit keine Änderung.

Auf Grund dieser toxikologischen Untersuchungen sowie einigen klinischen Beobachtungen kann das Oxin bei entsprechender Vorsicht auch enteral verabfolgt werden.

E. JENEY, A. SZENDREI, É. DÁVID

HYGIENISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

**Die stimulierende Wirkung von Kohlenmonoxyd auf den Fermentationsprozess**

Das ursprüngliche Ziel der Versuche war die Ausarbeitung einer biologischen Methode zum Nachweis der die Luft verunreinigenden Stoffe. Für diesen Zweck wurden Hefezellen ausgewählt und die Wirkung von  $\text{SO}_2$ , KCN und CO auf diese Zellen (*Saccharomyces cerevisiae*) untersucht. In *Einhorn*schen Gärröhrchen wurden aus Glukose (92,5 mg) enthaltender Lösung die durch an Luf. getrockneter 0,1 g Hefe erzeugten Mengen Kohlendioxyd, Alkohol, Milchsäure und die der restlichen Glukose in Anwesenheit verschiedener Mengen dieser verunreinigenden Substanzen bestimmt. Die Glukose wurde erst in Phosphat-Lösung und später nur in bidestilliertem Wasser gelöst. In Abwesenheit von Karbonaten und bei pH 7 war es ausgeschlossen, dass  $\text{CO}_2$  anders als durch Fermentation entstehen konnte. Die Versuche verliefen ohne Aëration in der ruhenden Flüssigkeitssäule im allgemeinen unter »oligoaëroben« Umständen. Nur bei einem Teil der Versuche wurden anaërobe Verhältnisse dadurch geschaffen, dass die gefüllten Gärröhrchen mit je 60 g gewaschenem Quecksilber luftdicht verschlossen wurden.



SO<sub>2</sub>-Gas wurde aus Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hergestellt, das entwickelte Gas in Wasser absorbiert. Den Gehalt an schwefeliger Säure im Wasser bestimmten die Verfasser jodometrisch und benutzten sie bei ihren Versuchen in Mengen von 0,2—80 µg/ml.

Von den frisch bereiteten M/10-Lösungen von KCN wurde die Wirkung von Mengen zwischen 0,015—2 mg KCN/ml untersucht.

Kohlenmonoxyd stellten die Verfasser aus konz. Ameisensäure (puriss.) mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> her. Das entstehende CO reinigten sie von dem sich gleichzeitig entwickelnden CO<sub>2</sub> mittels Durchleitung der Gasmauer in konzentrierter NaOH-Lösung. Das gereinigte CO liessen sie bei 20° C 6 Stunden lang in bidestilliertem Wasser absorbieren und erhielten eine 2,3 Volumen-% CO enthaltende gesättigte Lösung, deren CO-Gehalt nach der Methode von R. Wennesland (Acta phys. Scand. 1., 1940) kontrolliert wurde. Die in die Gärröhrchen gefüllten Lösungsmengen von 5, 10, 15, 17, 65 ml enthielten 0,0058, 0,0116, 0,0174 und 0,0205 ml CO, das in je 1 ml der Flüssigkeitsmenge von 19,5 ml 0,0066, 0,132, 0,0198 und 0,0235 mg CO entspricht.

In je ein Gärröhrchen kann nämlich nur eine Flüssigkeitsgesamtmenge von 19,5 ml so eingeführt werden, dass dieses lediglich den geschlossenen Teil des Gärröhrchens ausfüllt und darin blasenfrei verbleibt. Inkubation : bis 12 Stunden bei 24—25° C bzw. 37° C. Sowohl Schwefeldioxyd als auch Kaliumcyanid setzten den Fermentationsprozess bei Erhöhung der Dosis in annähernd linearem Verhältnis herab. Schon die Hemmwirkung von 3 µg/ml SO<sub>2</sub> und 15 µg/ml KCN konnte nachgewiesen werden. SO<sub>2</sub> verursachte Hemmwirkung unter 10 µg/ml in der Form von deformierter Parabel, KCN in Dosen von unter 0,5 mg/ml in weniger deformierter Parabel. Das CO-Wasser setzte die Fermentation nicht herab, sondern erhöhte sie. Diese stimulierende Wirkung steigerte sich proportional mit der angewandten CO-Menge, und zwar in deutlicherer Weise dann, wenn die Inkubation nicht bei 24—25° C, sondern bei 37° C erfolgte. Dasselbe konnte unter anaëroben Verhältnissen beobachtet werden.

Der Alkoholgehalt stieg in Anwesenheit von CO nach Widmark auf 35,4—35,5 mg% und entsprach in den Kontrollen 21—22 mg%. CO<sub>2</sub>-Erzeugung : 11—11,5 mg% in Anwesenheit von CO, 6,5—6,8 mg% bei den Kontrollen. Menge der Milchsäure (*Mandel—Goldscheider*) : 35—36 mg% in Anwesenheit von CO, 22—23 mg% bei den Kontrollen. Während der Fermentation sank die Glukosemenge (nach *Hagedorn—Jensen*) von 474 mg% in Anwesenheit von CO auf 8,5—8,6 mg%, und 36 mg% verblieben davon in den Kontrollversuchen.

Diese stimulierende Wirkung von Kohlenmonoxyd auf den Fermentationsprozess muss in der Welt der Lebewesen von allgemeiner Bedeutung sein. In der Biologie ermöglicht sie zahlreiche theoretische und praktische Schlussfolgerungen und beleuchtet u. a. auch die *Pasteursche* Reaktion auf neuartige Weise.



In Warburgs Versuchen (1926—27) wies die Atmung eine 50 %ige Hemmung auf, wenn im Gasraum das  $\text{CO} : \text{O}_2$ -Verhältnis 9 betrug, und CO hemmte auch bei 60 Atm. Druck weder die alkoholische noch die Milchsäure-Fermentation. Laut *Laser* (1937) : erhöht 85—90% CO im Gasraum die aërobe Glykolyse und hemmt den *Pasteur*-Effekt.

In den Versuchen der Autoren konnte ausgeschlossen werden, dass das entstandene  $\text{CO}_2$  allein von der Verbrennung des CO herrührte. Laut *Fenn* und *Cobb* (1932) ist nämlich der Organismus hierzu fähig. Auch *Clark*, *Stannard* und *Fenn* (1950) bestätigten dies in ihren Versuchen mit dem Isotopen  $\text{C}^{14}$ . Natriumazid und Hydroxylamin hemmten die CO-Oxydation vollständig durch die Gewebe. Wenn der Organismus fähig ist, CO zu verbrennen, und auch so geringe Mengen von CO, wie sie von den Autoren benutzt wurden, eine auffallende Wirkung besitzen, so kann dies nur bedeuten, dass CO für den Organismus kein »fremder« Stoff ist. Wenn es sich in geringster Menge bildet, reagiert CO mit dem Atmungsferment, lähmt die Gewebeatmung ( $\text{Fe} + \text{CO} \rightleftharpoons \text{FeCO}$ , *Warburg*, 1927) und setzt gleichzeitig den Fermentationsstoffwechsel in Gang. Wenn die  $\text{O}_2$ -Tension erneut ansteigt, wird die Fermentation geringer bzw. bleibt stehen (*Pasteur*, 1861). Auf diese Weise sind beide Prozesse einheitlich und automatisch Funktionen der  $\text{O}_2$ -Tension. Dieser Prozess vermag die *Pasteur*-sche Reaktion zu erklären.

B. TANKÓ, I. KONDOR

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## Synthetische Methoden zur Darstellung von Phosphorsäureestern

Zur Differenzierung der Phosphatasen normaler und kanzeröser Zellen sowie zur Prüfung der Spezifität der Phosphohexoisomerase sind schwer zugängliche Ester als Substrate nötig. Zunächst wurden auf Grund der neueren Literatur Ester der Glukose dargestellt, die an den C-Atomen 4, 5 bzw. 6 phosphoryliert sind. Dies bedeutete 3 verschiedene Typen der Einführung der Phosphatgruppe.

a) Reaktion einer Anhydrogruppe mit Phosphat : 6-p-Toluolsulfo-1,2-isopropylidenglukose wurde detosyliert und die erhaltene 1,2-Monoaceton-5,6-anhydroglukose einfach durch Kochen mit wässrigem  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  phosphoryliert. Abspaltung des Azetonrestes führte zu Glukose-6-Phosphat.

b) Gerichtete Reaktion mit  $\text{POCl}_3$  : vorsichtige Hydrolyse der 3-Azetyldiazetonglukose führte zu 3-Azetyl-monoazetonglukose, die nach Überführung in das 6-Tritylderivat mit  $\text{POCl}_3$  phosphoryliert wurde. Abspaltung der Azeton- sowie Azetylgruppe führte zum *Josephson-Proffe*-Ester, der auf Grund der Synthese bisher als Glukose-5-Phosphat betrachtet wurde.



c) Gerichtete Reaktion mit Diphenylchlorophosphonat : 1, 2, 3, 4-Tetraazetyl-6-trityl-beta-glukose wurde nach Abspaltung des Trityls durch die *Helferichsche* Reaktion in das isomere 1, 2, 3, 6-Tetraazetat übergeführt, das nur am 4. C-Atom freies OH enthält. Behandlung mit Diphenylchlorophosphonat, Entfernung der Phenylreste durch katalytische Hydrierung sowie Verseifung der Acetyle führte zum Glukose-4-Phosphat.

Das Glukose-4-Phosphat wurde durch Phosphohexoisomerase nicht angegriffen, wohl aber der *Josephson-Proffe-Ester*. Es sei jedoch betont, dass dieser statt der für ein 5-Phosphat berechneten 3 Mol.  $\text{HJO}_4$  im Versuch 4 Mol.  $\text{JHO}_4$  verbrauchte (wie ein 6-Phosphat). Diese Verbindung scheint also zu Spezifitätsstudien kaum geeignet zu sein.

E. TÓTH, M. HÄNDEL, G. LUDÁNY

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Die interozeptive Regulation der Phagozytose von Leukozyten

Bei Hunden steigert eine oberhalb des Sinus caroticus durch Hypotonie ausgelöste sympathische Erregung die phagocytosefördernde Fähigkeit des Serums in reversibler und signifikanter Weise. Von dieser Beobachtung ausgehend wurde die Wirkung von Veratrin auf die phagocytosefördernde Fähigkeit des Serums (nach der modifizierten Methode von *Wright*) untersucht. Bei Hunden, in Intranarconnarkose, konnte nach Gabe von Veratrin (i. v. 3—5  $\mu\text{g/kg}$ ) die in der Literatur beschriebene, zusammen mit Bradykardie auftretende Blutdrucksenkung beobachtet werden. Die Wirkung des Serums auf die Phagozyten nahm signifikant ab : der Tiefpunkt der reversiblen Wirkung wurde in der 30.—60. Minute erreicht. Nach Exstirpation des Pankreas oder Durchschneidung des N. vagus erwies sich das Veratrin als unwirksam. Die hauptsächlich nach Auslösung eines *Bezold—Jarischschen* Reflexes zustand kommende reflektorische Vaguserregung vermindert die phagocytosefördernde Fähigkeit des Serums ebenso wie die parasymphikomimetischen Mittel, die unmittelbaren Vagusreize oder das Insulin. Veratrin setzt in der erwähnten Dosis den Zuckergehalt des Blutes vorübergehend herab, was aber nach Exstirpation des Pankreas oder Durchschneidung des Vagus ausbleibt. Die durchgeführten Versuche erbrachten einen neuen Beweis für die Tatsache, dass das vagoinsulare System — im Gegensatz zum sympathikoadrenalen — die phagocytäre Tätigkeit der Leukocyten vermindert.

Es wurde auch der Nachweis erbracht, dass die Aufnahmetätigkeit der Leukocyten und damit auch der mobile zelluläre Schutzmechanismus des Organismus vom Kreislauf reguliert wird. Die Verfasser wiesen als erste darauf hin, dass zwischen dem Kreislauf und den serophysiologicalen Prozessen des Organismus eine durch Interozeption nachweisbare Korrelation besteht.



L. KOCSÁR, J. SALÁNKI, L. KERTÉSZ, S. SZALAY, L. KESZTYÜS

INSTITUT FÜR PATHOPHYSIOLOGIE UND EXPERIMENTELLE PHYSIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT,  
DEBRECEN

## Können sich spezifische Antikörper auf die Wirkung sekundenlang dauernder Antikörperreize bilden?

In seinen oft zitierten Experimenten berichtet *Reitler* darüber, dass nach subkutaner Einspritzung von Darmbakterien in die Spitze des mit einem Gummiband abgeschnürten Kaninchenohres und 3—10 Sekunden später proximal vom Gummiband ausgeführter Amputation des Ohres, nach Ablauf einer Woche spezifische, agglutinierende und komplementbindende Antikörper im Tierblut nachgewiesen werden können. Auf Grund dieser Ergebnisse nahm er an, dass die Bildung der Antikörper ein reflektorischer Prozess sei, wo aber die auf die Wirkung des kurzdauernden Antigenreizes entstandene Erregung nicht auf dem Wege des Nervensystems, sondern über die Gewebszellen weitergeleitet wird.

In unseren unter den von *Reitler* angegebenen Versuchsbedingungen ausgeführten Kontrollversuchen wurde die als Antigen benutzte Typhusvakzine mit radioaktivem Bismutisotop vermischt, 5 Minuten später im Kaninchenblut Isotopbestimmung vorgenommen, nach einer Woche der Agglutinititer bestimmt und am anderen Ohr des Kaninchens dasselbe Experiment ausgeführt. Unsere Ergebnisse erwiesen eindeutig, dass im Blute der so behandelten Tiere spezifische Agglutinine nachweisbar sind, aber auch das Isotop immer erscheint. Bei Modifizierung der Experimente in der Weise, dass das Ohr statt Gummiband mit einer Gefäßklemme (Pean) abgeschnürt wurde, erfolgte keine Agglutininbildung, aber auch das Isotop gelangte nicht ins Blut. Auf Grund unserer Experimente ist also festzustellen, dass 3—10 Sekunden wirkende Antigenreize nur dann eine spezifische Antikörperbildung hervorrufen, wenn minimale Mengen vom Antigen in die Zirkulation gelangen.

E. SZÖRÉNYI, P. ELÖDI, T. DEUTSCH

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, BUDAPEST

## Der Mechanismus der Biosynthese des Argininphosphats

I. Die Substratspezifität der kristallinen Argininferase ist sehr ausgeprägt, da es nur Arginin, aber nicht Zitrullin zu phosphorylieren vermag. Demgegenüber phosphoryliert ein Extrakt aus Krebsmuskeln in Gegenwart von ATP auch Zitrullin. Das Endprodukt der Reaktion wurde isoliert, wobei festgestellt wurde, dass dieses nicht Zitrullinphosphat, sondern das wohlbekannte Argininphosphat ist.

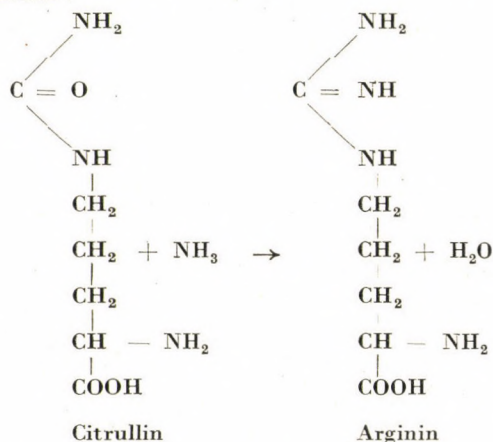
Die Aktivität des Muskelextraktes nimmt nach 3—4stündiger Dialyse stark ab, die Aktivität kann aber durch einen aus Krebsmuskeln hergestellten Kochsaft wiederhergestellt werden. Nach gleichzeitiger Zugabe von Kochsaft,



ATP und Ammoniumsalzen erreicht die Aktivität des dialysierten Muskelextraktes ihr Maximum. Asparaginsäure und Glutaminsäure hemmen die Reaktion. Phenylhydrazin und Hydroxylamin üben keinen Einfluss auf die Phosphorylierung des Arginins aus, während sie die Bildung des Argininphosphats aus Zitrullin bereits in einer Konzentration von  $10^{-4}$  M hemmen.

II. Die Muskeln des Krebses enthalten freies Zitrullin. Der Nachweis des Zitrullins erfolgte chromatographisch in zwei Dimensionen mit einem Phenol-Wasser- bzw. Butanol-Wasser-Essigsäure-Gemisch. Als Kontrolle wurde einerseits Zitrullin in den Krebsmuskelextrakt getropft und andererseits Zitrullin aufsteigen gelassen. Kaninchenmuskeln sowie die Muskeln zweier gleichfalls untersuchter Wirbellosen (*Dytiscus marginalis* und *Helix pomatia*) enthielten kein freies Zitrullin.

III. Das neue Ferment — dessen Kof ferment aller Wahrscheinlichkeit nach Pyridoxalphosphat ist — wurde Zitrullinase genannt. Dieses Ferment katalysiert folgende Reaktion:



Die im Muskelextrakt befindliche Argininferase phosphoryliert das gebildete Arginin. Als Ergebnis der beiden Reaktionen bildet sich auf diese Weise aus dem Zitrullin Argininphosphat.

IV. Die Kristallisierung und elektrophoretische Untersuchung des Fermentes ist im Gange.

D. HALMÁGYI, F. ROBICSEK, B. FELKAI, T. ZSÓTÉR, J. IVÁNYI, ZS. SZÚCS, M. TÉNYI

I. KLINIK FÜR CHIRURGISCHE FORTBILDUNG, BUDAPEST, UND II. INNERE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

## Untersuchung der experimentellen Trikuspidalinsuffizienz an Hunden

An 40 Hunden gestalteten die Autoren operativ Trikuspidalinsuffizienz verschiedenen Grades. Es ergab sich, dass nach Entfernung einer Klappe keine



wesentliche Abweichung im Kreislauf eintritt, dagegen nach Entfernung von zwei Klappen die für Trikuspidalinsuffizienz charakteristischen Symptome in Erscheinung treten. Während die ersteren als »leichte« Fälle zu bezeichnen sind, bilden die letzteren die »schwere« Gruppe.

Die Untersuchungen wurden durch Herzkatheterisierung ausgeführt. Die Druckmessung erfolgte mit elektrischem Manometer im rechten Vorhof, in der Art. pulmonalis, im linken Vorhof und in der Art. femoralis. Die Bestimmung des Minutenvolumens geschah nach dem *Fickschen* Prinzip.

In der »schweren« Gruppe war der Druck im rechten Vorhof wesentlich erhöht und die Druckkurve auch qualitativ verändert. Die Werte der Nierendurchströmung (PAH-Clearance) und der Glomerularfiltration nahmen ab, obwohl das Minutenvolumen der Tiere etwas zunahm. Ödem trat in keinem Fall auf, die kreisende Blutmenge und die Rhodan-Verteilung blieben normal. Druck und Widerstand im Lungenkreislauf nahmen zu. Die Ursache hierfür ist nach Ansicht der Verfasser die Reizung der Pressorezeptoren des rechten Vorhofes.

Bei den Tieren entwickelte sich eine Stauungsleber, deren Grad vom Druck im rechten Vorhof unabhängig war. Die Stauung liess sich auch histologisch nachweisen. In einigen Fällen trat auch Fibrose auf.

D. HALMÁGYI, F. ROBICSEK, B. FELKAI, J. IVÁNYI, T. ZSÓTÉR, ZS. SZÚCS, M. TÉNYI

I. UND II. INNERE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED, UND KLINIK FÜR  
CHIRURGISCHE FORTBILDUNG, BUDAPEST

## Der Lungenkreislauf bei experimenteller Pulmonalstenose

Die Autoren berichten über Untersuchungen an 14 Hunden. Der Stamm der Arteria pulmonalis wurde an seinem Ursprung mit einem Körperband verengert, und nach Heilung der Operationswunde wurden die Hunde untersucht. Die Untersuchungen erfolgten mittels Herzkatheterisierung. Mit simultan registrierenden Elektromanometern wurden in der rechten Kammer, in der Art. pulmonalis und im linken Vorhof Druckmessungen durchgeführt. Die Bestimmung des Minutenvolumens geschah nach dem *Fickschen* Prinzip.

Durch die Pulmonalstenose erhöhen sich der Arteriolenwiderstand und -druck des Lungenkreislaufes, und zwar parallel mit dem »Stenosen-Index« (d. h. dem Mass der Stenose). Der gesteigerte Widerstand des Lungenkreislaufes lässt sich durch Verabreichung von Sympathikolytika verringern. Auch der Druck in der rechten Kammer wird durch die Wirkung dieser Pharmaka geringer.

Der durch den »Stenosen-Index« gewonnene Wert ist für den Grad der anatomischen Verengung nicht kennzeichnend. Die Autoren konnten nach-



weisen, dass der Wert des »Stenosen-Indexes« nach Verabfolgung von Sympathikolytika bedeutend abnahm. Die Ursache hierfür liegt darin, dass die Strömung im Lungenkreislauf wirbelnd vor sich geht und die durch die Wirkung der Sympathikolytika eintretende Minutenvolumen-Abnahme das Wirbeln behebt, so dass sich die Strömung des Blutes durch die Verengerung günstiger gestaltet. Der Wert des »Stenosen-Indexes« wird demnach durch hydrodynamische Faktoren beeinflusst. Aus seiner Kenntnis darf man daher nicht auf den Grad der Stenose folgern, und auch vom Gesichtspunkt einer Entscheidung hinsichtlich der chirurgischen Indikation ist der Index ohne Bedeutung. Die vorübergehende Abnahme des Druckes in der rechten Kammer nach Verabreichung von Sympathikolytika kann in therapeutischer Hinsicht von Interesse sein.

I. LICHTNECKERT, M. MOSONYI, M. BEDŐ

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

### Beiträge zum venösen Kreislauf

Beim Hund nimmt der zentrale Venendruck durch Veränderung der Körperstellung wesentlich zu oder ab. Der auf diese Weise zustande gekommene negative zentrale venöse Mitteldruck tritt auch im Falle künstlicher Atmung auf, obwohl in diesem Fall der Druck der Ein- und Ausatmung positiv ist. Behinderte Einatmung ist imstande, den zentralen venösen Druck herabzusetzen, jedoch nicht in dem Masse wie die Veränderung der Körperstellung. Beim Hund in Körperstellung kann sich auch bei gelähmtem Atmungsmuskel im Kopf ein negativer Druck einstellen. Bei offenem Thorax ist nur ein positiver zentraler venöser Druck möglich. Der negative intrathorakale Druck übt auf die grossen Venen eine Saugwirkung aus, die im venösen Abfluss zu Druckerniedrigung führt. Die Atmung wirkt nur auf die Amplitude des venösen Druckes, beeinflusst jedoch den Mittelwert des Druckes nur unwesentlich.

Beim Tier mit offenem Thorax ist der venöse Druck positiv. In diesen Versuchen konnte nicht nachgewiesen werden, dass die Senkung des peripheren Widerstandes die Antriebskraft für die zentrale venöse Strömung gewährleistet.

An den unteren Extremitäten des Hundes liess sich nachweisen, dass bei behindertem venösen Abfluss der periphere Widerstand abnimmt und die venöse Strömung wiederhergestellt wird. Die Erklärung hierfür ist nach Ansicht der Autoren die durch die verminderte Sauerstoffversorgung eingetretene reaktive Gefässerweiterung. Sie vertreten die Auffassung, dass die »reaktive Gefässerweiterung« bei der Aufrechterhaltung des venösen Kreislaufes eine entscheidende Rolle spielt.



I. WENT, E. SZÜCS, T. KOVÁCS

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## **Untersuchung der zweiphasischen und umgekehrten Wirkung des Adrenalins an künstlich durchströmten Säugetierherzpräparaten**

Unter entsprechenden Versuchsbedingungen, an künstlich durchströmten Kaninchenherzen ist die zweiphasische Wirkung des Adrenalins gut zu beobachten. Die erste Phase dieser Wirkung äussert sich in einer Steigerung, die zweite, sekundäre Phase in einer Hemmung der Herztätigkeit. An mit ergotaminenthaltender Locke-Lösung durchströmten Kaninchenherzen kommt auf Adrenalin nur eine einphasische, azetylcholinartige »umgekehrte« Wirkung zur Geltung, während die für die erste Phase bezeichnende adrenalinartige Wirkung vollständig ausbleibt. Atropin löscht dagegen die zweite, negative Phase der Adrenalinwirkung aus, während die primäre fördernde Wirkung des Adrenalins unverändert in Erscheinung tritt. Die Untersuchung der während der Adrenalinwirkung abfließenden Perfusate wies darauf hin, dass in der zweiten (negativen) Periode der Wirkung Azetylcholin aus dem Herzen freigesetzt wird.

T. SZILÁGYI, L. KOCSÁR, L. KESZTYÜS

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## **Wirkung von in den Leberkreislauf injiziertem Adrenalin, Azetylcholin und Histamin auf den Blutdruck**

Die Autoren injizierten in die V. saphena, V. portae und V. hepaticae von mit Chloralose narkotisierten Hunden Adrenalin, Azetylcholin bzw. Histamin. Aus den Ergebnissen der Versuche an je 8 Hunden geht hervor, dass zur Erzielung einer gleichen Blutdruckerhöhung von Adrenalin 10—30mal mehr in die V. portae bzw. V. hepaticae eingeführt werden muss als in die V. saphena. Von Azetylcholin müssen in die A. hepatica 100—800fache, in die V. portae 1000—8000fache Mengen injiziert werden, um eine Blutdrucksenkung von gleicher Intensität zu erhalten, wie sie durch Einführung von Azetylcholin in die V. saphena erzielt wird. Im Falle von Histamin ist die Einspritzungsstelle ohne wesentlichen Einfluss auf die blutdrucksenkende Wirkung. Die Ergebnisse sind nach Ansicht der Verfasser einerseits mit der hochgradigen Inaktivierungsfähigkeit der Leber, anderseits mit den verschiedenen intrahepatischen Bahnen des portalen und arteriellen Blutes zu erklären. Auf Grund der mitgeteilten Angaben ist es unwahrscheinlich, dass in die Leber gelangtes Adrenalin und Azetylcholin unter physiologischen Bedingungen auf den allgemeinen Blutdruck eine Wirkung ausüben.



I. BÁNFAY, I. KUBIK, E. SOMOGYI

ANATOMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

**Neuere Beiträge zur Neuroregulation des Leberkreislaufs**

Durch morphologische Untersuchungen lässt sich an der Wand der Vena cava inf. im Einmündungsgebiet der Vv. hepaticae ein kräftiges Nervenengeflecht nachweisen. Aus der Lage des Geflechtes wird gefolgert, dass es mit der von zahlreichen Autoren beschriebenen Drosselmuskulatur der Lebervenen in Verbindung steht. Eine grosse Reihe von Untersuchungen an Versuchstieren (Hund und Katze) bestätigt diese Annahme. Nach Reizung des Halsteiles des N. phrenicus sinkt der Blutdruck in der V. cava inf., während in der Leber eine Schwellung auftritt. Die Veränderung entspricht annähernd oder völlig der Wirkung von i. v. verabreichtem Pepton. Adrenalin oder Reizung des N. splanchnicus beheben den Zustand. Im Hinblick darauf, dass die zuletzt erwähnten Faktoren als humorale bzw. neurale Komponenten der Lebersperre bekannt sind, können die obigen Fasern des N. phrenicus als neurale Komponente der Lebersperre aufgefasst werden.

Durch fortlaufende Reizung des N. phrenicus kommt eine 3—10 Tage dauernde vorübergehende Leberfunktionsstörung zustande (positive Leberfunktionsproben); in den histologisch verarbeiteten Lebern wurde eine typische Stauung vorgefunden.

L. SZEKERES, J. FALLER, F. VARGA

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

**Wirkung von O<sub>2</sub>-Mangel und CO<sub>2</sub> auf die Kontraktilität und Reizbildung einzelner Herzteile**

Es wurde bereits berichtet, dass die Muskulatur der linken Herzkammer sich gegenüber Sauerstoffmangel empfindlicher erweist als die der rechten Kammer. In den gegenwärtigen Versuchen wurde die Wirkung der Hypoxie auf die Dynamik der beiden Herzteile am Herz-Lungen-Präparat des Hundes untersucht. Die depressive Wirkung der Hypoxie betrifft die linke Kammer viel früher und in erheblich grösserem Masse als die rechte Kammer: bei unverändertem rechten Vorhofdruck ist der Druck im linken Vorhof bereits erheblich erhöht. Die Arbeitsleistung der linken Kammer vermindert sich zur gleichen Zeit in viel grösserem Ausmasse als die der rechten Kammer. Der Unterschied zwischen der Leistungsfähigkeit beider Herzteile in Hypoxie ist auffallend: die linke Kammer fördert gegenüber unverändertem peripheren Widerstand eine kaum etwas grössere Blutmenge, dagegen befördert die rechte Kammer dieses Minutenvolumen gegenüber einem beträchtlich gesteigerten Widerstand.



Zur Untersuchung der Wirkung der Kohlensäure bzw. der Hypoxie auf die Reizbildung in Vorhof und Kammer wurde das *Hisssche-Bündel* an nach *Langendorff* isolierten Katzen- und Kaninchenherzen durchschnitten. Die Veränderungen in der Frequenz beider Herzteile wurden registriert. Die Frequenzänderung des Vorhofes weist auf die Empfindlichkeitsänderung des Sinusknotens, die der Kammerfrequenz auf die der ventrikulären Reizbildung. Wenn zu dem Sauerstoff 5—50% Kohlensäure beigemischt und die zur Durchströmung des Herzens verwendete *Locke-Lösung* oder Blut mit diesem Gasgemisch gesättigt wurde, so zeigte sich, dass im Falle einer Kohlensäurekonzentration von 10% und darüber die ventrikuläre Reizbildung viel empfindlicher, d. h. mit einer erheblich grösseren prozentualen Frequenzabnahme reagierte als die Vorhofreizbildung (Sinusknoten). Je grösser die Kohlensäurekonzentration des verwendeten Gasgemisches, um so ausdrücklicher zeigt sich die Abweichung zwischen Frequenzabnahme der Vorhöfe und der Kammer. Dieselbe Erscheinung kann auch bei Durchströmung einer mit sauerstoffarmem Gasgemisch gesättigten Nährlösung beobachtet werden.

J. KNOLL, L. TARDOS, E. KOMLÓS, K. KELEMEN

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Untersuchung kardiotonisch wirkender Gewebsextrakte

Früher bewiesen wir, dass aus dem Lebergewebe solche Extrakte hergestellt werden können, welche die Funktion des hypodynamischen Frosch- und Säugerherzens dauerhaft regenerieren. (Orv. Htl. 153. 1952; Acta Phys. Hung. Suppl., 4, 54, 1953). Weiterhin bereiteten wir unter gleichen Umständen Extrakte aus verschiedenen Organen des Hundes und des Pferdes und stellten fest, dass ein wirksamer Extrakt in grösster Menge aus Erythrozyten, ferner aus Milz- und Lebergewebe gewonnen werden kann. Lunge, Niere und Herzmuskel enthalten signifikant weniger; Skelettmuskel, Gehirn und Blutplasma enthalten kaum den wirksamen Stoff.

Der Extraktionsprozess aus Erythrozyten des Pferdes ist folgender: die Erythrozyten werden mit dreifacher Menge Leitungswasser hämolysiert; das Hämolysat auf 90 C° gewärmt, das entstehende Präzipitat wird entfernt und die Lösung mit  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  bis 40% gesättigt, und kristallklare, hellgelbe Flüssigkeit im Zellophansäckchen gegen fliessendes Leitungswasser 40 Stunden lang dialysiert. Der wirksame Stoff wird nach der Dialyse nach Bindung der Ca-Ionen durch Komplexon (äthylendiamintetraessigsäures Na) oder Zitrat mit Zugabe von einem Volum Alkohol ausgefällt. Wir gewinnen ein weisses, wasserlösliches, amorphes Pulver. Die Präparate stellen in einer Konzentration von  $2,5\text{—}5,0 \cdot 10^{-5}$  die Funktion des durch 50—100  $\mu\text{g}$  Chinin geschwächten Froschherzens her, in Gegenwart von Chinin.



In ähnlicher Konzentration sind sie auch am hypodynamischen Papillarmuskel der Katze wirksam. An dem durch Barbitursäure insuffizient gewordenen Herzlungenpräparat des Hundes üben 50—200 mg des Extraktes eine 1—2 Stunden lang dauernde starke kardiotonische Aktivität aus. Wir bewiesen teils auf biologischem, teils auf chemischem Wege, dass für die Wirkung der Extrakte sympathomimetische Amine, Phosphornukleotiden, ferner Ca-Ionen nicht verantwortlich gemacht werden können.

T. ZSÓTÉR, M. SZABÓ

II. INNERE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

### Kaliumwirkung auf Gefässreaktionen

Zahlreiche Angaben beweisen die Bedeutung des Kaliums in den verschiedenen Lebensfunktionen. Seine Wirkung auf den peripheren Kreislauf ist jedoch unbekannt. Aus den Arbeiten *Friedmanns* und seiner Mitarbeiter wissen wir nur soviel, dass eine kaliumarme Diät bei Ratten Hypotension hervorruft und die Wirkung der Pressorenstoffe herabsetzt; durch welchen Mechanismus dies geschieht, ist nicht bekannt.

Deshalb stellten sich Autoren die Frage, ob Kalium auf die Reaktionsfähigkeit der peripheren Gefässe eine Wirkung ausübt. Um diese Frage zu entscheiden, untersuchten sie die Veränderungen des »Adrenalin-Schwellenwertes« der Mesoappendix-Gefässe der Ratte.

Die Methodik beruhte auf dem Verfahren von *Zweifach* und *Shorr*. Die Mesoappendix-Gefässe von 100—150 g schweren Ratten wurden in Urethan-Narkose mit geringer Vergrößerung untersucht und der Schwellenwert der Kapillaren, Postkapillaren und Venulae bestimmt. Als Schwellenwert wurde anstelle der allgemein gebräuchlichen, Gefässverengung hervorruhenden Adrenalkonzentration diejenige Konzentration, die im untersuchten Gefäss das völlige Aufhören des Kreislaufes herbeiführt, angenommen. Auf diese Weise ist die Adrenalinwirkung unmissverständlich: vielleicht ist es hierauf zurückzuführen, dass bei den Kontrolltieren die Schwellenwerte eine geringere Streuung aufwiesen als bei anderen Untersuchungen. Der Blutdruck wurde am Schwanz mit einem Plethysmographen gemessen.

31 Ratten erhielten 30—60 Tage lang eine 0,5 ‰ K enthaltende, also kaliumarme Diät. Im übrigen bekamen sie dieselbe Diät wie 42 Kontrolltiere. Blutdruck und Gewicht der Tiere wiesen in dieser Zeit in den beiden Gruppen keinen bewertbaren Unterschied auf. Dies spricht dafür, dass abgesehen vom Kaliummangel die Diät adäquat war. Das Serum-Kalium nahm ab. Die histologische Verarbeitung (*Lustig*) der 60 Tage K-arm ernährten Ratten zeigte keine morphologischen Veränderungen. Zwischen 30—60 Tagen wurde der Adrenalin-Schwellenwert bestimmt, und zwar bei jedem Tier an 2—3 Gefässen.



Wie aus der Tabelle ersichtlich, hat die Adrenalin-Empfindlichkeit der K-arm ernährten Tiere an allen drei Gefässtypen (Kapillaren, Postkapillaren und Venulae) wesentlich abgenommen: der Kreislauf setzte erst auf Einwirkung einer konzentrierteren Lösung aus, als dies bei den Kontrollen der Fall war. Wenn die Ergebnisse nach dem auf dem DD-Kriterium beruhenden Lehrsatz von *Gnjedjenko-Rwatschewa* untersucht werden, so ist  $P < 0,1\%$  (*Juvancz*).

25 kaliumarm ernährten und 15 Kontrolltieren wurde nach Feststellung des »Adrenalin-Schwellenwertes« i. v. 0,25 ml 1,14%iges (isotonisches) KCl verabreicht. Hiernach untersuchten sie innerhalb 1 Stunde erneut die Schwellenwerte der vorher untersuchten Gefäße. Wie aus der Tabelle hervorgeht, war die Adrenalin-Empfindlichkeit nach dem i. v. verabreichten Kalium bei allen drei Gefässtypen gesteigert: der Kreislauf setzte auch auf Einwirkung einer dünneren Lösung aus. Diese Veränderung ist bei der Kontrollgruppe weniger, bei den K-arm ernährten Tieren jedoch sehr deutlich: P beträgt bei den drei Gefäßen  $< 0,1\%$  (*Juvancz*). Nach i. v. Verabfolgung von Dextrose und NaCl trat eine Veränderung im Schwellenwert nicht auf.

Die gefässerweiternde Wirkung lässt sich im Mesoappendix schwer bewerten. Deshalb untersuchten die Verfasser, ob Azetylcholin imstande ist, die Wirkung des unmittelbar danach verabreichten und sonst Gefäßverengung verursachenden Adrenalins von verschiedener Konzentration abzuwehren. Bei K-armer Diät und nach i. v. gegebenem K vermochten sie eine verwertbare Differenz in der Erweiterungsfähigkeit der Gefäße nicht nachzuweisen.

V. GRUBICH, GY. BARÁTH, A. VÁRADY

FORSCHUNGLABORATORIUM DES INSTITUTES FÜR KÖRPERKULTUR UND SPORTGESUNDHEITSWESEN,  
BUDAPEST

## Gefäßfunktions-Untersuchungen an Sportlern

Der funktionelle Zustand der Arteriolen und in noch höherem Masse der arteriovenösen Anastomosen (*Hoyer-Kanäle*) lässt sich gut beurteilen, wenn man nach einer halbminutigen Abkühlung des Fingers mit schmelzendem Eis die Wiedererwärmungsreaktion beobachtet. Mit zunehmendem Alter begegnen wir immer häufiger der Spasmusbereitschaft der *Hoyer-Kanäle*, die sich in der Inertie oder dem Ausbleiben der Wiedererwärmungsreaktion äussert. Im 7.—8. Lebensjahr (10 Fälle) kehrte bereits eine Minute nach der Abkühlung die normale Fingertemperatur zurück, wonach eine reaktive Hyperämie auftrat. Ein Spasmus war nicht wahrnehmbar. Bei Jungen im Alter von 11—12 Jahren (28 Fälle) wurde in 18% der Fälle ein Spasmus in den Kanälen, bei Mädchen von 14—16 Jahren (43 Fälle) in 26%, bei 16—18jährigen Mädchen (22 Fälle) und bei 16—20jährigen Jungen (10 Fälle) in 50% der Fälle beobachtet.

Die Spasmusbereitschaft kann durch Wärme (Trockenluftkammer), aber auch durch sportliche Bewegung (Turnen, Laufen) behoben werden. In diesem



Fall wird die Wiedererwärmungsreaktion der 7—8jährigen ähnlich. Die Lösung des Spasmus bzw. die funktionelle Gefässreaktion sind — je nach der Art der Einwirkung — verschieden. Nach der Wärmewirkung (eine halbe Stunde Trockenluftkammer) sinkt die Temperatur der Fingerbeere durch Abkühlung nicht so stark, während die Wiedererwärmung in ähnlicher Weise erfolgt wie durch die Wirkung der sportlichen Bewegung. Nach vierminütigem intensiven Lauf (1000 m) lässt sich die Fingerbeere kräftiger abkühlen; am kräftigsten nach halbstündigem Turnen. Die sportliche Bewegung stellt gegenüber der Wärmewirkung in beiden Richtungen eine entsprechende Gefässgymnastik dar — im Gegensatz zur einseitigen Wirkung der Wärme. Der Sport ist demnach ein weit physiologischer wirkendes Mittel zur Behebung (Prophylaxe) der Spasmusbereitschaft, und hierbei ist nicht so sehr die Intensität der Bewegung als vielmehr ihre Kontinuität bzw. Beständigkeit der entscheidende Faktor. Diese günstige Wirkung des Sports ist nicht nur eine Folge der gesteigerten Wärmeproduktion, sondern in hohem Masse auch der verstärkten Einschaltung des Zentralnervensystems in den Mechanismus der Gefässgymnastik.

Z. DIRNER, K. THURÁNSZKY

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

## Über den Mechanismus der pyelondruckvermindernden Wirkung von Azetylcholin und Adrenalin

Die Beobachtung von Rényi-Vámos, Balogh und Szendrői, dass in Kaninchen der Druck des geschlossenen Pyelons durch intravenös verabfolgtes Azetylcholin und Adrenalin herabgesetzt wird, konnten wir in Katzenversuchen bestätigen.

Wir fanden, dass sich die isolierten Nierenbecken von Kaninchen und Katzen in der von Magnus angegebenen Einrichtung spontan, rhythmisch kontrahieren. Sie reagieren auf Adrenalin mit Kontraktion oder Tonussteigerung. Azetylcholin erzeugt am Katzenpyelon ebenfalls Kontraktionen, während es auf das Kaninchenpyelon keine Wirkung ausübt. Es gelang uns, die Adrenalinwirkung mit Ergotoxin-aethansulfuricum, die Wirkung des Azetylcholins mit Atropin zu antagonisieren.

Die Automatie der Pylonmuskulatur ist bei behinderter Harnentleerung unter gewissen Umständen (verminderte Harnproduktion, mässiger Pyelondruck) an Katze und Hund sicht- und registrierbar.

Mit kontinuierlicher Registrierung konnten wir nachweisen, dass der Druck des geschlossenen Pyelons bei Exklusion anderer Faktoren sich mit dem Blutdruck synchron ändert.

Bei niedrigem Pyelondruck wird die Harnproduktion durch intravenös verabfolgtes Azetylcholin und Adrenalin gehemmt, ohne den Pyelondruck



herabzusetzen, bei hohem Pyelondruck sinkt dagegen der Druck auf die Wirkung der genannten Mittel, wahrscheinlich als Folge des schon vorhandenen Reflexes.

Adrenalin in die Arteria renalis injiziert, setzt die Harnproduktion infolge Konstriktion der Nierengefäße herab, und dies führt bei hohem Pyelondruck, infolge des Reflexes zur Senkung des Pyelondruckes, dagegen vermehrt Azetylcholin die Harnproduktion durch die Erweiterung der Nierengefäße, die selbst bei hohem Pyelondruck zur weiteren Vermehrung der Harnproduktion führt.

An künstlich durchströmten Nieren erzeugen die zwei Pharmaka dieselben Wirkungen wie die in die Arteria renalis gegebene Injektion.

Bei Registrierung des Nierenvolums mit einem auf die Niere gelegten Schreibhebel konnten wir nachweisen, dass die durch intravenös verabfolgtes Azetylcholin oder Adrenalin bewirkte Verkleinerung des Nierenvolums bei niedrigem Pyelondruck nicht von Senkung des Pyelondruckes begleitet wird, dagegen sinkt bei hohem Pyelondruck — als Zeichen der gegenseitigen Kommunikation zwischen dem Nierenbecken und dem Nierengewebe — die auf dem Pylon lastende Flüssigkeitssäule in erheblichem Masse, der Flüssigkeitsverlust des Pyelons stellt aber nur einen Bruchteil der Volumverminderung der Niere dar. Adrenalin wirkt in gleicher Weise bei intraarterieller und intravenöser Anwendung, dagegen ruft Azetylcholin intraarteriell gegeben eine ausgesprochene Vergrößerung des Nierenvolums und Erhöhung des Pyelondruckes hervor.

M. JULESZ, M. FÖLDI, É. SZATMÁRI, GY. ROMHÁNYI

I. MEDIZINISCHE KLINIK, BUDAPEST, UND INSTITUT FÜR PATHOLOGISCHE ANATOMIE, PÉCS

## **Wirkung der Hyperfunktion des Hypophysenvorderlappens und der Hypophysentransplantation auf die Masugi-Nephritis**

In einer früheren Arbeit hatten wir nachgewiesen, dass die durch Kastration erzeugte Hyperfunktion des Hypophysenvorderlappens die *Masugi-Nephritis* günstig beeinflusst. In neueren Versuchen fanden wir, dass die Hemmung der *Masugi-Nephritis* auch durch Hypophysenimplantation erzielt werden kann. Aus unseren Versuchen lassen sich theoretische Folgerungen ziehen, sie bieten aber auch eine praktische Perspektive (Nephritisprophylaxe bei Scharlach usw.).

P. VÁRDI

INSTITUT FÜR ERNÄHRUNGSWISSENSCHAFT, BUDAPEST

## **Zusammenhang zwischen Eiweissstoffwechsel und Stickstoffgehalt im Harn**

Zwischen dem Eiweissgehalt der Regenerationsdiät, die sich in partiellem Eiweissmangel befindlichen Ratten verabreicht wurde, sowie der Differenz im



Stickstoffgehalt des bei der der Regeneration vorangehenden und ihr folgenden eiweissfreien Diät entleerten Harns besteht ein linearer Zusammenhang. Unter vorstehenden Bedingungen werden im wesentlichen die Veränderungen im sog. »labilen Eiweisspeicher« des Organismus d. h. in erster Linie im Eiweissgehalt der Leber, unblutig registriert.

Die auf obige Weise gemessene Veränderung des Stickstoffgehaltes im Harn — d. h. die Regeneration der Eiweisspeicher im Organismus — hängt unter Standardbedingungen von der Qualität des regenerierenden Eiweisses ab; deshalb ist die Methode zur Kennzeichnung des biologischen Wertes der Eiweisse in der Diät brauchbar. Verf. untersuchte mit dieser Methode den biologischen Wert von Fleisch-, Ei-, Käse- und Kartoffeleiweiss in natürlicher Form. Unter den Ergebnissen fiel der hohe biologische Wert des Kartoffeleiweisses auf.

M. FÖLDI, A. G. B. KOVÁCH, E. KOLTAY

I. MEDIZINISCHE KLINIK UND PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT,  
BUDAPEST

## **Wirkung von isolierter Kopfhypoxämie auf die Na-Ausscheidung**

Es ist bekannt, dass in generalisierter Hypoxämie die Wasser- und Na-Ausscheidung abnehmen; bezüglich der glomerulären Filtration sind die Literaturangaben gegensätzlich. Die isolierte Durchströmung der Niere mit venösem Blut führt zu einer Steigerung der Wasser- und Na-Ausscheidung.

In den von den Verfassern ausgeführten Versuchen wurde isolierte Kopfhypoxämie verschiedenen Grades derweise hervorgerufen, dass der Kreislauf des Kopfes von dem des Rumpfes getrennt und der Kopf mit Hilfe einer Pumpe mit Blut von bekanntem  $O_2$ -Gehalt durchströmt wurde. Die erhaltenen Ergebnisse beruhen auf der Aufarbeitung der Angaben von 18 Versuchen.

Es wurde festgestellt, dass infolge der Wirkung der Kopfhypoxämie die Na-Ausscheidung der Niere abnimmt; diese Abnahme konnte im Laufe der Versuche nur ein einziges Mal nicht reproduziert werden. Im grösseren Teil der Fälle sank parallel zur Abnahme der Na-Ausscheidung auch die Na-Filtration, während sie in 3 Fällen bei unveränderter glomerulärer Clearance erfolgte.

Auf Grund dieser Versuche darf angenommen werden, dass die Hypoxämie des Zentralnervensystems oder die Erregung von Rezeptoren, die Hypoxämie gegenüber empfindlich sind, auf reflektorische Weise eine Na-Retention herbeiführen kann.

Es ist möglich, dass dieser Mechanismus im Zustandekommen von kardialem Ödem und der bei Pneumonie wahrnehmbaren Na-Retention eine Rolle spielt.



Á. FEKETE, P. BÁLINT, A. HAJDU, K. LÁSZLÓ, G. PINTÉR

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Angaben über die Auswertbarkeit der Clearance-Methoden

Aus dem Prinzip der Clearance-Methoden geht hervor, dass wenn man die durch die Niere durchströmende Plasmamenge mit der Extraktion eines Stoffes multipliziert, man die Clearance des betreffenden Stoffes erhält (RPF.  $E_x = C_x$ ). Wird also die durchströmende Plasmamenge durch direkte Messung bestimmt, so kann die Clearance, wenn die Extraktion bekannt ist, ohne Sammeln von Urin berechnet werden.

In den von den Verfassern ausgeführten Versuchen wurde festgestellt, dass während in der posthämorrhagischen Hypotonie eine extreme Oligurie bzw. Anurie zustande kommt, gleichzeitig eine beträchtliche Blutmenge durch die Niere strömt, wobei die Inulin- sowie die PAH-Extraktion normal sein kann. In diesen Fällen ergab die auf Grund des Urins auf die übliche Weise berechnete Clearance verschwindend kleine Werte, wogegen die sog. direkten Clearance-Werte wesentlich grösser waren.

In einer grösseren Versuchsreihe wurden die direkten und auf Grund des Urins berechneten Clearance-Werte bei Polyurie miteinander verglichen, wobei sowohl im Falle von PAH als auch von Inulin eine hinreichende Übereinstimmung festgestellt werden konnte. Bei Oligurie kann die auf Grund der Urinanalyse berechnete Clearance nicht ausgewertet werden, so dass die direkte Clearance zur Bestimmung der Nierentätigkeit dient.

L. LUNZER, P. BÁLINT, Á. FEKETE, K. LÁSZLÓ

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Über die Inulinspeicherung der Niere

Bei jahrelang durchgeführten Inulin-Clearance-Untersuchungen deuteten zahlreiche Anzeichen darauf hin, dass das von den Nieren aus dem Blut extrahierte Inulin nicht in voller Menge zur Entleerung gelangt, sondern ein kleinerer Teil in der Niere gespeichert wird. Auf Grund der Untersuchungen von *Jancsó* sowie *Babics—Rényi-Vámos* an der hydronephrotischen Niere erscheint die Inulin-Speicherung als wahrscheinlich bzw. als festgestellt.

Bei ihren Versuchen beobachteten die Autoren, dass auch bei normalen Nieren die von der Niere je Minute aus dem Blut extrahierte (aus der unmittelbar gemessenen durchströmenden Blutmenge und der arteriovenösen Inulin-Differenz berechnete) Inulinmenge in der Mehrzahl der Fälle grösser ist als jene, die im Harn entleert wurde. Die auf Grund der Extraktion berechnete Clearance war durchschnittlich um 5 ml grösser als die Harn-Clearance; dies



schliesst aus, dass die fehlende Inulinmenge von der Lymphe abtransportiert wurde. Die Harn-Clearance war unabhängig vom Grad der Diurese und auch bei zunehmender Diurese geringer als die Extraktions-Clearance, ein Beweis dafür, dass die fehlende Inulinmenge nicht im toten Raum zurückgeblieben war. Während der Versuche wurde eine konstante Inulin-Konzentration im Blut aufrechterhalten, so dass sich also die fehlende Inulinmenge auch nicht im extrazellulären Raum der Niere anhäufen konnte.

Alle diese Tatsachen deuten darauf hin, dass sich die fehlende Inulinmenge nur in den Nierenzellen anlagern kann.

Bei Beendigung der Versuche wurde in 30 Fällen die in den Nieren anzutreffende Inulinmenge bestimmt und je Niere durchschnittlich 100—150 mg gefunden.

G. PINTÉR, P. BÁLINT, Á. FEKETE, K. LÁSZLÓ

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## **Wirkung von posthämorrhagischer Hypotonie auf die Nierentätigkeit von Hunden nach Durchschneidung des Rückenmarkes**

In früheren Mitteilungen wurde von den Verfassern berichtet, dass in posthämorrhagischer Hypotonie bei einem Blutdruckwert, bei dem die mechanischen Vorbedingungen für eine Filtration gegeben sind (70—90 Hgmm), in der innervierten Niere eine extreme Oligurie bzw. Anurie auftritt, während in der denervierten, transplantierten Niere die Verminderung der Diurese im grossen und ganzen parallel zur Verminderung des Blutdruckes vor sich geht. Diese Beobachtung liess es wahrscheinlich erscheinen, dass im Mechanismus dieses Prozesses nervöse Faktoren eine Rolle spielen.

Zur Klärung des Mechanismus dieser Erscheinung wurde an Hunden 48 Stunden vor Versuchsbeginn der dorsale Abschnitt des Rückenmarkes zwischen den Segmenten Th 2 und 4 durchschnitten. Der Blutdruck dieser Hunde schwankt am Versuchstage je nach der Höhe der Durchschneidung zwischen 60 und 120 Hgmm. Während bei normalen Tieren eine Abnahme des Blutdruckes auf 70—90 Hgmm zu Oligurie bzw. Anurie führt, tritt bei den Tieren mit durchschnittenem Rückenmark selbst bei einem auf 40 Hgmm gefallenem Blutdruck eine das Ausmass der Blutdrucksenkung übertreffende Oligurie auf. Der Quotient des Blutdruckes und der durch die Niere strömenden Blutmenge (letzterer Wert auf Grund der PAH-Clearance berechnet) bleibt unverändert.

Wenn man bei den Tieren mit durchschnittenem Rückenmark die eine Niere aus einem lumbalen Schnitt hervorzieht und das Blut der Nierenvene in die V. jugularis überleitet, so weist auch die direkte Bestimmung der durch die Niere strömenden Blutmenge darauf hin, dass sich der Quotient zwischen dem Blutdruck und der durchströmenden Blutmenge infolge der Blutung nicht



verändert, u. zw. selbst dann nicht, wenn der Blutdruck der Arterien auf einen Wert von ungefähr 40 Hgmm sinkt.

Aus dem Vorstehenden kann die Folgerung gezogen werden, dass die durch die Blutung hervorgerufene Oligurie bzw. Anurie das Ergebnis eines Reflexmechanismus darstellt, wobei zumindest der eine Schenkel dieses Reflexbogens durch den Sympathicus und das Rückenmark hindurchführt, während sein Zentrum in einem höheren Gehirnteil als die Durchschneidungsstelle zu suchen ist.

P. BÁLINT, A. FEKETE, A. HAJDU, K. LÁSZLÓ, G. PETHES, G. PINTÉR

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Ein interozeptiver Reflex in der Regulierung der Nierentätigkeit

Im vorstehenden wurde gezeigt, dass in der posthämorrhagischen Hypotonie Oligurie bzw. Anurie bei einem verhältnismässig hohen Blutdruck auftritt. Auf Grund der bisher mitgeteilten Ergebnisse wurde die Ansicht vertreten, dass in diesem Mechanismus ein Reflex eine gewisse Rolle spielt. Im Laboratorium von *Bykow* konnten *Tschernigowski* und *Merkulowa* in der Arteria renalis Pressorezeptoren nachweisen, die auf die Veränderungen des Druckes in den Gefässen reagieren. Sie wiesen in Perfusionsversuchen nach, dass die Senkung des Druckes in den Gefässen der Niere zu einer leichten Blutdruckerhöhung und zu einer schnelleren Atmung des Akzeptortieres führt.

Von dieser Grundlage wurde nun in den von den Verfassern ausgeführten gekreuzten Kreislaufversuchen ausgegangen. Einem Hund wurden der gesamte Darmkanal, die Milz und die linke Niere entfernt. Einzelne Äste der betreffenden Aortastrecke wurden nach Abbindung durchgeschnitten, wonach die Aorta ungefähr 3 cm unterhalb der Abzweigungsstelle der A. renalis durchschnitten und eine Kanüle im zentralen Stumpf befestigt wurde. In analoger Weise wurde die V. cava behandelt. Danach wurde die Aortakanüle mit der A. carotis, die Cavakanüle mit der V. jugularis des Spendertieres verbunden. Durch Abbindung der Aorta oberhalb der A. renalis sowie der V. cava oberhalb der V. renalis wurde schliesslich ein Präparat erhalten, in welchem die Blutversorgung der Niere durch das Spendertier und die Nervenversorgung durch das Empfänger-tier erfolgte. Es wurden nun die Diurese, die durchströmende Blutmenge sowie die PAH- und Inulin-Clearance beobachtet. Wenn man in dem Schlauch, der von der Carotis des Donors in die Aorta des Akzeptors führt, also auch in der perfundierten A. renalis, den Blutdruck mittels Klemmschrauben auf 60–70 Hgmm senkt, so tritt gleichzeitig mit einer geringfügigen Abnahme der durchströmenden Blutmenge eine bedeutende Verminderung der Diurese ein, so dass in mehreren Fällen praktisch Anurie zustande kommt.



Danach wird das Empfängertier durch Schliessen der Tracheakanüle getötet. In diesem Falle hört die Blutdurchströmung der perfundierten Niere übergangsweise praktisch auf (sog. Asphyxieprobe), um nach dem in ungefähr 10—15 Minuten eintretenden Tode des Empfängertieres wiederum auf den ursprünglichen Wert anzusteigen. Durch dieses Verfahren wurde die Niere funktionell denerviert und die Möglichkeit geschaffen, die in situ denervierte Niere unter denselben Verhältnissen beobachten zu können wie im innervierten Zustand. Es werden die Diurese und die Nierenkonstanten bei normalem Blutdruck festgestellt und dann nach Verengung des Schlauches der Blutdruck der A. renalis mit der Klemmschraube auf 60—70 Hg mm gesenkt. Im Gegensatz zur ersten Versuchsphase kommt kaum eine durch die Hypotonie bewirkte Veränderung der Diurese der denervierten Niere zustande.

Die Entstehung der in Verbindung mit der Hypotonie bereits öfters erwähnten Oligurie bzw. Anurie kann man sich auf Grund der obigen Ausführungen folgendermassen vorstellen. Im perfundierten Abschnitt der Aorta bzw. in der A. renalis dürften Pressorezeptoren vorhanden sein, die auf die Senkung des Druckes des durchströmenden Blutes empfindlich reagieren. Die Druckverminderung löst einen Reflex aus, als dessen Folge Oligurie auftritt. Die Denervierung der Niere setzt diesem Reflex ein Ende. Pressorezeptoren dieses Typs wurden in den erwähnten Gefässabschnitten sowohl von *Lawrentjew* wie von *Abrahám* in ihren histologischen Untersuchungen gefunden. Der hier von den Verfassern festgestellte Mechanismus ist also ein interozeptiver Reflex, der die Nierenfunktion nach einem in seinen Einzelheiten noch klarzustellenden Mechanismus reguliert.

L. HÁRSING, J. BOCK, A. FONYÓ

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Rolle der Niere in der Aufrechterhaltung von Isovolumie

In früheren Arbeiten wurde darüber berichtet, dass nach Infusion von grossen Mengen hypertotonischer Lösungen die durch die Niere strömende Blutmenge und die glomeruläre Filtration bedeutend abnehmen. Gleichzeitig zeigen der Blutdruck und das Minutenvolumen normale Werte, die Reaktion der Niere kann also nicht als sekundäre Folge eines ungenügenden Kreislaufes angesehen werden.

Laut den von den Verfassern durchgeführten Versuchen tritt eine Verminderung der Nierendurchblutung bereits in jenem Zeitpunkt ein, in welchem das Volumen der zirkulierenden Plasmamenge als unmittelbare Wirkung der Infusion noch höher ist als der Kontrollwert. Die sich später entwickelnde



Anhydrämie kann also nicht als kausaler Faktor im Spasmus der Nierengefäße aufgefasst werden. Da diese Veränderung gleicherweise durch Belastung mit Saccharose und NaCl hervorgerufen wird, und zwar bei einer gleich grossen Erhöhung des osmotischen Druckes des Plasmas, scheint die Annahme auf der Hand zu liegen, dass der Spasmus der Nierengefäße eine Folge der osmotischen Druckerhöhung des Plasmas ist.

In denselben Versuchen nimmt die glomeruläre Filtration in einzelnen Versuchstypen stärker ab als die Nierendurchblutung, während sie in anderen trotz Verminderung der letzteren auf dem normalen Wert bleibt. In der Veränderung der glomerulären Filtration, also in der unterschiedlichen Reaktion der afferenten und efferenten Arteriolen, spielen ausser den obenerwähnten auch andere, noch zu klärende Faktoren eine Rolle.

Nach Denervierung der einen Niere zeigt die innervierte Niere unter den obigen Verhältnissen die Abnahme der durchströmenden Blutmenge und der Filtration in ausgeprägter Weise, woraus der Schluss gezogen werden darf, dass in der beschriebenen Erscheinung nervöse Faktoren die Hauptrolle spielen.

B. ISSEKUTZ jr. und M. WINTER

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

## Versuche zur in vivo Bestimmung der Grösse des extrazellulären Raumes des Muskels

Zur Bestimmung des extrazellulären Raumes des Muskels wurden narkotisierten Hunden Stoffe wie  $\text{NH}_4\text{SCN}$ ,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , Inulin und Mannitol i. v. infundiert. Gleichzeitig wurde die Durchblutung der Vena profunda femoris gemessen. Der extrazelluläre Raum lässt sich aus der Aufnahme bzw. nach Aussetzen der Infusion aus der Abgabe der betreffenden Stoffe berechnen.

Bei Anwendung von  $\text{NH}_4\text{SCN}$  bleibt der Plasmaspiegel nach kurzer Infusion lange konstant, die Rhodan-Aufnahme des Muskels wird praktisch in 60 Min. vollendet bzw. nähert sich asymptotisch dem völligen Aufhören. Der so berechnete Rhodan-Raum ergibt ca. 20–25% des Muskelgewichtes.

Nach kurzer Infusion von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  sinkt die Plasmakonzentration logarithmisch, währenddessen findet aus dem Muskel Thiosulfat-Rückströmung statt, die asymptotisch aufhört. Aus der durch Extrapolation errechneten vollen rückströmenden Menge lässt sich ein extrazellulärer Raum von 18–22% ermitteln. Mannitol verhält sich wie  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , demgegenüber geht bei Inulin die Rückströmung viel langsamer vor sich und beträgt 60 Minuten nach Beendigung der Infusion nicht mehr als 25% der aufgenommenen Menge.



Die Grösse des extrazellulären Raumes, berechnet aus der Aufnahme von  $\text{NH}_4\text{SCN}$  bzw. aus der Abgabe von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , zeigt eine lineare Beziehung zum Körpergewicht des Tieres.

G. SZABÓ, I. RUSZNYÁK, M. FÖLDI

I. MEDIZINISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Faktoren der Diffusion im Bindegewebe

Die Diffusion im Bindegewebe ist einer der Faktoren, auf Grund derer die Flüssigkeit und die gelösten Makromoleküle in die Lymphgefäße gelangen. Aus diesem Grunde wurde die Wirkung verschiedener Stoffe, in erster Linie von Fermentgiften, auf die Ausbreitung im Bindegewebe untersucht. Es wurde hierbei festgestellt, dass  $M/1000$  KCN,  $M/1000$  NaF und  $M/10\ 000$  Dinitrophenol die Ausbreitung im Bindegewebe signifikant vermindern, während  $M/100$  Monojodessigsäure und  $M/1000$   $\text{Na}_2\text{HAsO}_4$  diese steigern. Diese Mittel vermindern *in vitro* mehr oder weniger die Hyaluronsäure depolymerisierende Wirkung der Hyaluronidase. In vivo wurde jedoch die permeabilitätserhöhende Wirkung der Hyaluronidase nur durch Dinitrophenol und Monojodessigsäure signifikant gesenkt. Aus alledem folgt, dass a) zwischen den Wirkungen der Hyaluronidase *in vitro* und *in vivo* kein Zusammenhang besteht; b) dass physiologisch wahrscheinlich nicht die Hyaluronidase, sondern ein Enzym von ähnlicher Wirkung die Veränderungen der Grundstruktur des Bindegewebes verursacht. Ausserdem kann die Wirkung der Fermentgifte auch dadurch erklärt werden, dass die Diffusion vom Stoffwechsel des Gewebes abhängt, u. zw. derweise, dass dieser eine wesentliche Rolle in der Aufrechterhaltung des Normalzustandes der Grundstruktur spielt, oder aber dadurch, dass die Diffusion im Bindegewebe — zumindest teilweise — einen Prozess darstellt, der mit einem aktiven Energieverbrauch verbunden ist. An toten Tieren ist die Ausbreitung übrigens viel geringer. Diese Untersuchungen wiesen auch die Bedeutung der Bewegung bei der Diffusion im Bindegewebe hin, da ein Bewegen der Leiche die Diffusion fördert. Die Mittel, welche die kapillare Permeabilität steigern, wie in den hier beschriebenen Versuchen das Arsenat und wahrscheinlich auch die Monojodessigsäure, nach Literaturangaben auch das Histamin, Urethan, Sublimat, steigern die Ausbreitung im Bindegewebe. Die Wirkung des Arsenats konnte durch Antistin verhindert werden, die der Monojodessigsäure aber nicht. Es ist wahrscheinlich, dass die permeabilitätssteigernde Wirkung des Arsenats auf dem Freiwerden von Histamin beruht.

Wie aus dem Obenstehenden hervorgeht, ist die Diffusion im Bindegewebe nicht ein einziger, sondern ein von zahlreichen Faktoren abhängiger komplexer Prozess. Die Bedeutung einiger dieser Faktoren wurden in vorliegender Arbeit nachgewiesen.



M. SZABÓ, L. BENEY

CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Gesamtvolumen und Stoffwechsel überlebender Organschnitte

Es ist bekannt, dass sich der Wassergehalt von überlebenden Schnitten (Niere, Leber) in isotonischem Medium unter aeroben bzw. anaeroben Umständen ändert. Der Wassergehalt hängt vom Sauerstoffverbrauch ab.

Die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Stoffwechsel und Wasserhaushaltsregelung der Gewebe erweiterten wir auf Muskel- und Gehirnschnitte und untersuchten ihren Zusammenhang mit den Mitteln der Energieproduktion.

In unseren Versuchen benützten wir Rattennierenrinden-, Meerschweinchen-Gehirnrindenschnitte und Rattenzwerchfell als Versuchsobjekte. Die Schnitte bzw. das Zwerchfell suspendierten wir in isotonischem Medium (in Gegenwart von 200 mg% Glukose). Nach der Inkubation wurden die Schnitte wieder gemessen, und nach Trocknung bei 105° C bestimmten wir die Trockensubstanz. In den Experimenten am Zwerchfell untersuchten wir, wie sich die Schädigung der Wasserhaushaltsregulation zeitlich einfindet.

Wir untersuchten weiter, wie die Schädigung bzw. Aktivierung des Stoffwechsels den Wassergehalt beeinflusst. Zum Inkubationsmedium wurde Dinitrophenol von verschiedener Konzentration zugesetzt, dann massen wir den Sauerstoffverbrauch und die Änderung des Wassergehaltes. Unsere Versuche zeigen, dass Dinitrophenol in hoher Konzentration die Atmung hemmt und in einer geringen sie aktiviert, jedoch steigert jede Konzentration die Wasseraufnahme.

Laut unseren Untersuchungen können wir die Schlussfolgerung ziehen:

1. Der Schwellungszustand der in *Ringer*-Lösung suspendierten Schnitte hängt vom Sauerstoffverbrauch der Gewebe ab, d. h. bei normalen Stoffwechselverhältnissen gebrauchen die Zellen aus Oxydation stammende Energie, um mit aktiver Zellarbeit Wasser auszuschcheiden.

2. Die mit Wirkung von geringer Dinitrophenolkonzentration verbundenen Versuche lassen darauf folgern, dass dieser Ausscheidungsmechanismus durch Anwendung der Verbindungen mit Phosphatbindung von hoher Energie wirkt.

D. MAKARÉSZ

BIOPHYSIKALISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Konzentrationsveränderung durch Thermodiffusion während der Strömung in den Kapillaren

Der Mechanismus des Thermodiffusionsablaufes bzw. dessen Untersuchung führte zu der Frage, was zu erwarten ist, wenn in einer Kapillare eine laminare Strömung besteht und inzwischen die strömende Flüssigkeit von der



Kapillarwand her erwärmt wird. Experimentell wurde der Versuch in der Weise realisiert, dass ein 1—2 m langes dünnes Rohr spiralförmig mit Widerstandsdraht umwickelt mittels Strom erwärmt wurde, während inzwischen eine Lösung durch das Rohr strömte. Die Temperaturdifferenz zwischen Achsenfaden und Randteil wurde mit einem aus einer Pravazkanüle hergestellten Thermolement gemessen, und zwar zur gleichen Zeit, wo durch das Lumen dieser in den Weg des Achsenfadens gestellten Nadel mit Mittelteil die Lösung hindurchfloss und so isoliert erfasst werden konnte. Eine Temperaturdifferenz von 2—4° und eine geringe Einkonzentrierung wurde festgestellt. Verfasser wirft die Frage auf, ob das beschriebene Phänomen, nämlich dass bei der Strömung in der Kapillare der Mittelteil konzentrierter und der Randteil dünner wird und letzterer daher leichter absorbiert werden kann, eine biologische Bedeutung besitzt?

E. HIDVÉGI, B. KELENTEI

CHIRURGISCH-ANATOMISCHES UND PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

### **Permeabilitätssteigerung der synovialen Barriere gegenüber Antibiotika**

Da es aus dem Schrifttum nicht bekannt ist, wie sich die Verhältnisse der physiologischen Ausscheidung des Streptomycins und anderer Antibiotika in die synoviale Flüssigkeit gestalten, untersuchten wir an 42 mit Evipan narkotisierten Hunden, wie die Ausscheidung von Penicillin (3000—5000 I. E./kg) und Streptomycin (0,02—0,03 g/kg) in den Gelenken vor sich geht. Im Falle von Penicillin erreichte der Spiegel im Knie- und Ellbogengelenk die Hälfte, bzw. 1/5 des Blutspiegels, wogegen Streptomycin, das in viel geringerer Konzentration ausgeschieden wird, 1/5—1/10 des Blutspiegels ergab. Penicillin erreichte im Ellbogen, Streptomycin im Kniegelenk einen höheren Spiegel.

Um den sehr niedrigen, therapeutisch unzureichenden Spiegel des Streptomycins zu erhöhen, wurde das hyaluronsäurespaltende Enzym, die Hyaluronidase angewendet, nach dessen intravenöser Verabreichung in einer Dosis von 1 mg/kg sich der Spiegel des Antibiotikums in der Synovialflüssigkeit innerhalb einer Stunde auf das Dreifache erhöhte und sich so dem Blutspiegel näherte. Intraarteriell verabfolgt zeigt der Streptomycin-Spiegel des behandelten Knies, mit der Kontrolle verglichen, eine zweieinhalbfache Erhöhung. Die Wirkung der Hyaluronidase ist spezifisch, weil die Anwendung von inaktiviertem Enzym wirkungslos ist.

50—100 µg Azetylcholin oder 0,02 mg/kg Prostigmin i. v. ruft nur eine unbedeutende Steigerung des therapeutischen Spiegels des Streptomycins sowohl im Ellbogen- wie im Kniegelenk hervor, wogegen intraarteriell verabfolgt die Konzentration des Antibiotikums in der Gelenkflüssigkeit mit der des



Blutes identisch wird, und selbst nach vier Stunden enthält das Gelenk das Mehrfache des therapeutischen Spiegels dem anderen Gelenk gegenüber.

Nach intravenöser Verabfolgung von  $20 \mu\text{g/kg}$  Histamin erhöht sich plötzlich der Streptomycin-Spiegel im Knie- und Ellbogengelenk und übersteigt den Blutspiegel. Periartikulär um das Kniegelenk infiltriert, wird der Streptomycin-Spiegel des behandelten Kniegelenks ungefähr das Doppelte des Kontrollspiegels.

Eine 20 Minuten dauernde Kurzwellenbestrahlung des Kniegelenks ändert nicht wesentlich die Ausscheidungsverhältnisse des Streptomycins, dagegen vermindert eine therapeutische Iontophorese den Streptomycingehalt der Synovialflüssigkeit des Kniegelenks auf die Hälfte des Kontroll-Kniegelenkspiegels.

Der Streptomycinspiegel im Kniegelenk von neugeborenen Hunden ist viel höher als der von erwachsenen Hunden. Die synoviale Barriere bildet sich also erst im späteren Alter aus.

Aus den Versuchen wird gefolgert, dass die synoviale Membran Antibiotika selektiv ausscheidet.

Die Untersuchungen sind in der Behandlung von spezifischer Gonitis und Coxitis von therapeutischer Bedeutung.

I. FÖLDES, CS. KÓSA, Á. OROSZ, J. DOBRONYI

A NATOMISCHES INSTITUT UND INSTITUT FÜR ANORGANISCHE CHEMIE DER UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## **Experimentelle Beeinflussung des Blutkalziumspiegels durch Hypothalamusläsion**

Im Verlauf der im Anatomischen Institut zu Debrecen durchgeführten Untersuchungen über die Entwicklung der Knochen schien eine Klärung des Umsatzes und Einbaus der aus verschiedenen Quellen stammenden Knochensalze erforderlich zu sein. Autoren suchten festzustellen, welchen Einfluss das Nervensystem auf diese Stoffwechselprozesse ausübt, des weiteren die einschlägigen Untersuchungsmethoden und die Beeinflussbarkeit dieser Vorgänge zu erforschen. So tauchte der Gedanke auf, dass eine Läsion des Pars tuberalis des Hypothalamus den Blutkalziumspiegel bzw. den Einbau der Knochensalze zu beeinflussen vermag, u. zw. um so mehr, als sich im Hypothalamus verschiedene vegetative Zentren befinden und die Läsion eines derselben zu einem neuen Gleichgewichtszustand führen kann.

Die Versuche wurden in drei Gruppen an 66 weissen Ratten durchgeführt

- I. Gruppe : Leerkontrolle (16 Stück)
- II. Gruppe : operative Kontrolle (6 Stück)
- III. Gruppe : tuberculädierte Tiere (44 Stück).



Die Tiere wurden mit dem *Horsley-Clarkschen* Apparat lädiert und der Kalzium- und Phosphorgehalt von Blut und Knochen untersucht. Folgendes wurde festgestellt :

1. Die Läsion des Hypothalamus verändert den Blutkalziumspiegel, dessen Maximum zwei Wochen nach der Läsion erreicht wird. Das Maximum stellt eine Verdoppelung (Durchschnittswert 18,1 mg%) des normalen Kalziumwertes (Durchschnittswert 9,35 mg%) dar. Hiernach beginnt der Spiegel wieder zu sinken, kehrt nach acht Wochen auf den Ausgangswert zurück und wird sogar etwas niedriger.

2. Nach der Läsion verändert sich auch der P-Gehalt im Blut. Auch dieser erreicht in der zweiten Woche den höchsten Wert (ca. das Doppelte) und nimmt danach gleichzeitig mit dem des Ca ab.

3. Der Ca- und P-Gehalt im Knochen weist nach der Läsion nur eine unbedeutende Erhöhung auf; der Maximalwert wurde in der dritten Woche festgestellt (Kontrolle des Durchschnittswertes von 20% auf 25,28%).

4. Nach der Läsion zeigt die histochemische alkalische Phosphatase-Reaktion nach *Gömöri* im Knochen keinen wesentlichen quantitativen Unterschied.

5. Es ergibt sich die Frage, ob das von *Szentiványi-Filip-Mess* mitgeteilte Ausbleiben des anaphylaktischen Schocks mit der Veränderung des Ca-Spiegels in Zusammenhang gebracht werden kann, zumal der Kaliumspiegel im Blut nach der Läsion eher eine Senkung aufwies (Durchschnittswert bei der Kontrolle 22,92 mg%, nach der Läsion 22,05%).

K. A. PFEIFER, I. PATAKY, M. FORBÁTH

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### **Einfluss der Grosshirnrinde auf Arzneimittelwirkungen**

Wir bewiesen in früheren Versuchen, dass die stoffwechselsteigernde Wirkung des Adrenalins nach chemischer oder operativer Entfernung des Kortex sich vergrößert und sich auch ihre Zeitdauer verlängert.

In unseren gegenwärtigen Versuchen stellten wir fest, dass während bei normalen Tieren (Ratten) die blutdrucksteigernde Wirkung von i. p. verabreichten 0,05 mg/100 g Adrenalin 15—20 Minuten dauert, bei chemisch dekortizierten Tieren sich diese Wirkung bis auf 50—70 Minuten verlängert.

In weiteren Versuchen bewiesen wir, dass während bei normalen Ratten 1 mg/100 g Pilocarpin eine durchschnittlich 13 Minuten dauernde Chromodacriorrhoea verursacht, bei mit Seval behandelteten Tieren sich die Wirkung bis auf durchschnittlich 30 Minuten verlängert. Auf die Wirkung von Chloralhydrat dauert die durch Pilocarpin verursachte Chromodacriorrhoea ebenfalls signifikant länger.



Wir untersuchten die Wirkung von 0,025 E/100 g i. v. gegebenem Insulin auf den Blutzuckerspiegel von Ratten. Während in normalen Tieren diese Insulindosis eine durchschnittlich 40%ige Blutzuckerspiegelsenkung verursacht, welche in 40—60 Minuten aufhört, ist bei den durch Operation dekortizierten Tieren die Blutzuckerspiegelsenkung durchschnittlich 68% und befindet sich nach 4 Stunden immer noch auf diesem niedrigen Niveau.

Wir untersuchten an Ratten die Grösse und Dauer der durch Curare veranlassten Lähmung bei normalen und dekortizierten Tieren. Wir machten die Erfahrung, dass bei dekortizierten Tieren die Lähmung bedeutend schwerer verläuft und durchschnittlich um 274% länger dauert.

Unserer Ansicht nach bedeuten diese Versuche — in welchen wir mit drei bezüglich der chemischen Struktur und des Angriffspunktes voneinander ganz und gar abweichenden Medikamenten arbeiteten — einen ausschlaggebenden Schritt zur Bestätigung dessen, dass die Grosshirnrinde in der Regulierung der Dauer und Intensität der Arzneimittelwirkung eine Rolle spielt.

GY. MÉHES, L. DECSI, S. KOVÁCS

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## **Wirkung von Pharmaka auf den Sauerstoffverbrauch der verschiedenen Teile des Zentralnervensystems**

Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass einige lähmende bzw. erregende Mittel den Sauerstoffverbrauch verschiedener Teile des ZNS (graue Substanz der Grosshirnrinde; weisse Substanz, die grossen Ganglien enthaltenden basalen Gehirnteile; graue und weisse Rückenmarksubstanz) nicht in der gleichen Weise beeinflussen. Bei Anwendung derselben Konzentration nimmt der Sauerstoffverbrauch des einen Teiles zu, während der des anderen Teiles unverändert bleibt oder sich sogar vermindert.

Nach den Ergebnissen unserer neuen Untersuchungen zeigen sich bei Anwendung derselben Konzentration quantitative und qualitative Unterschiede in dem Atmungsstoffwechsel nicht nur der erwähnten Teile, sondern auch in dem Sauerstoffverbrauch einzelner darin enthaltenen Strukturen. Besonders bezieht sich dies auf die einzelnen Teile der die grossen Ganglien enthaltenden basalen Gehirnteile und auf einige Teile des verlängerten Markes. Die Untersuchungen wurden an Gewebsschnitten durchgeführt.

Es wurde die Wirkung von Cardiazol, Aktedron (Benzedrine, Amphetamine) und Ephedrin in einer Konzentration von 0,01—50,0 µg/ml auf den Atmungsstoffwechsel der einzelnen Teile der grauen Substanz der Grosshirnrinde, der weissen Substanz, der vorderen und hinteren Teile der Regio hypothalamica (Massa intermedia), des Nucleus caudatus, des proximalen mittleren und unteren



Drittels der Medulla oblongata untersucht. Cardiazol beeinflusste den Sauerstoffverbrauch der grauen Substanz der Grosshirnrinde nicht, steigerte dagegen den Sauerstoffverbrauch der »basalen Hirnteile«, am bedeutendsten den des hinteren Hypothalamus und noch stärker den des unteren Drittels des verlängerten Markes (Formatio reticularis).

Aktedron beeinflusste den Atmungsstoffwechsel der basalen Hirnteile und des verlängerten Markes nicht, erhöhte dagegen den Sauerstoffverbrauch der Grosshirnrinde.

Die sauerstoffverbrauchsteigernde Wirkung von Ephedrin zeigt sich an den basalen Hirnteilen, hauptsächlich an dem hinteren Hypothalamus. Es beeinflusst weder den Atmungsstoffwechsel des verlängerten Markes, noch den der grauen Substanz der Grosshirnrinde.

Luminal wirkt all diesen erwähnten Erhöhungen des  $O_2$ -Verbrauchs entgegen.

Im Falle gleichzeitiger Verabreichung von an sich unwirksamen Gaben von Cardiazol, Aktedron oder Ephedrin zeigte sich mit ebenfalls an sich unwirksamen Dosen von Dihydroergotoxin ein interessanter synergetischer Effekt an Gehirnteilen, deren Sauerstoffverbrauch die genannten Exzitantia in grösserer Dosis auch allein erhöhten. Durch Atropin wurde dagegen in einer Konzentration von 0,001—0,005  $\mu\text{g/ml}$  die Wirkung dieser Exzitantia aufgehoben.

L. KESZTYÜS, M. KOLLER, J. SALÁNKI

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## Wirkung der Neurotomie auf das Sanarelli-Schwartzman- und Arthus-Sacharow-Phänomen

An 7 Kaninchen lösten die Autoren am rechten und linken Hinterbein zu gleicher Zeit die *Sanarelli-Schwartzman*-Reaktion aus und stellten fest, dass sich auf beiden Seiten ein hämorrhagisches Gebiet von ungefähr ähnlicher Ausdehnung entwickelte. An weiteren 6 Kaninchen durchschnitten sie steril den N. ischiadicus einer der hinteren Extremitäten, lösten 25—32 Tage nach dem Eingriff an beiden Beinen das *Sanarelli-Schwartzman*-Phänomen aus und bestimmten die Ausdehnung des hämorrhagischen Gebietes. Die Neurotomie übte auf die Entstehung des Phänomens keinen wesentlichen und eindeutigen Einfluss aus.

An der rechten und hinteren Extremität von 10 Kontrolltieren (Kaninchen) lösten die Autoren durch wiederholte Einspritzung von Pferdeserum die *Arthus-Sacharow*-Reaktion aus; mit Ausnahme eines Falles entwickelte sich auf beiden Seiten gleichzeitig das *Arthus-Sacharow*-Phänomen in gleicher Intensität. An weiteren 9 Kaninchen durchschnitten sie steril den N. ischiadicus einer



der hinteren Extremitäten und injizierten 10 Tage nach dem Eingriff in beide hinteren Extremitäten wiederholt Pferdeserum. Wie aus den Ergebnissen hervorgeht, blieb in der Mehrzahl der Fälle das *Arthus-Sacharow*-Phänomen an den Extremitäten, deren N. ischiadicus durchschnitten war aus, oder trat in wesentlich schwächerer Form auf.

Die nach der Vorschrift von *Mansfeld* auf denerviertem Hautgebiet ausgeführten und noch nicht abgeschlossenen Versuche weisen auf Grund der bisherigen Ergebnisse ebenfalls darauf hin, dass die Entnervung das *Sanarelli-Schwartzman*-Phänomen nicht wesentlich beeinflusst, während die *Arthus-Sacharow*-Reaktion schwächer und verspätet auftritt.

GY. SÁVAY, B. CSILLIK

ANATOMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

## **Wirkung der Denervation auf die histochemisch nachweisbare Cholinesterase-Aktivität der motorischen und sensorischen Nervenendigungen**

Mit der Naphtylazetat-Methode der Verff. lässt sich in den motorischen Endplatten der quergestreiften Muskeln sowie in den *Wagner-Meissnerschen* Tastkörperchen der Haut eine Cholinesterase-Aktivität nachweisen. Verff. untersuchten nunmehr, in welcher Weise die Durchschneidung der sensorischen bzw. motorischen Nerven die Cholinesterase-Aktivität dieser Rezeptoren beeinflusst.

Die Untersuchungen wurden an erwachsenen weissen Ratten beiderlei Geschlechts ausgeführt. Der rechtsseitige N. ischiadicus der Tiere wurde in Äthernarkose durchschnitten und in einzelnen Fällen zur Verlangsamung der Regeneration  $\frac{1}{2}$ —1 cm des Nerven exstirpiert. Nach einer Degeneration von 1—28 Tagen untersuchten die Autoren histochemisch die Cholinesterase-Aktivität der motorischen Endplatten im M. gastrocnemius, ferner die der *Wagner-Meissnerschen* Tastkörperchen in der Haut der Fusssohle der operierten sowie zur Kontrolle der gegenseitigen hinteren Extremitäten.

Aus den Untersuchungen ging folgendes hervor:

1. Die Cholinesterase-Aktivität der motorischen Endplatten weist in den ersten 4 Tagen nach der Denervation keine Veränderung auf. Vom 5.—6. Tage an beginnt die den Endplatten entsprechende Cholinesterase-Aktivität diffuser zu werden, und die Enzym-Aktivität des für die normalen Endplatten kennzeichnenden neuralen Teiles verschwindet. Die Cholinesterase-Aktivität der *Kühneschen* Sohlenplatten (die anlässlich der Denervation bekanntlich nicht degenerieren) bleibt auch weiterhin unverändert bestehen. Diese mehr oder weniger diffuse Cholinesterase-Aktivität der Endplatten ist auch noch



bis zum 28. Tage anzutreffen. In der Zahl der Endplatten wurde im Verlauf der Versuche keine Abnahme beobachtet. Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen der biochemischen Untersuchungen zahlreicher Autoren überein, aus denen hervorgeht, dass zwar die Cholinesterase-Aktivität des Muskels nach der Denervation abnimmt, aber ein Teil der Enzym-Aktivität zurückbleibt. Die histochemischen Untersuchungen der Verff. weisen darüber hinausgehend darauf hin, dass die mit biochemischen Methoden wahrnehmbare Abnahme der Cholinesterase-Aktivität vom Ausfall der Cholinesterase-Aktivität des neuralen Teiles der Endplatte verursacht wird. Das Verschwinden dieser neuralen Cholinesterase-Aktivität steht wahrscheinlich mit der bekannten Tatsache im Zusammenhang, dass der denervierte quergestreifte Muskel gegenüber Azetylcholin supersensitiv wird.

2. In den *Wagner-Meissnerschen* Tastkörperchen der Haut konnte eine Cholinesterase-Aktivität nachgewiesen werden, was — soweit bekannt — bisher weder biochemisch noch histochemisch erwiesen war. (Der cholinerge Charakter dieser Rezeptoren ergibt sich eigentlich logisch aus den Feststellungen von *Lissák* und *Lorente de No*, wonach an den sensorischen Nervenfasern Azetylcholin frei wird.)

Die Cholinesterase-Aktivität der *Wagner-Meissnerschen* Tastkörperchen wird nach den Untersuchungen der Autoren von der Denervation überhaupt nicht beeinflusst, obwohl es mittels Silberimprägnation festgestellt wurde, dass die zu diesen Rezeptoren gehörenden sensorischen Nervenfasern völlig degeneriert waren.

Aus den Untersuchungen geht hervor, dass die Cholinesterase-Aktivität (oder mindestens ein grosser Teil derselben) sowohl in den motorischen als auch in den sensorischen Endapparaten auch nach der Denervation bestehenbleibt. Dieser Teil der Cholinesterase befindet sich also nicht in den Nervenstrukturen (Telodendrien), sondern in speziellen Zellen der Endapparate, u. zw. bei der motorischen Endplatte in der *Kühneschen* Sohlenplatte, im Falle der *Wagner-Meissnerschen* Tastkörperchen hingegen in speziellen Rezeptorzellen. Auf Grund dessen können sowohl die motorischen Endplatten als auch die Hautrezeptoren als Synapsen aufgefasst werden. So bieten diese Untersuchungen einen unmittelbaren Beweis für die von *Nachmansohn* und anderen in den motorischen Endplatten vorausgesetzte »postsynaptische Membran«; anderseits deuten sie darauf hin, dass eine derartige, vom Telodendrion unabhängige, Cholinesterase enthaltende Membran nicht nur in den motorischen Endplatten, sondern auch in den Hautrezeptoren anzutreffen ist; in den Rezeptoren könnte diese Membran — unter Berücksichtigung der physiologischen Verbreitungsrichtung des Nervenreizes — als »präsynaptische Membran« bezeichnet werden. Im Hinblick darauf, dass in der motorischen Endplatte dem Azetylcholin-Cholinesterase-System eine auf das Kalium bezogene selektive, die Membran-Permeabilität regelnde Rolle zugesprochen wird, ist es wahrscheinlich, dass das Azetylcholin-Cholinesterase-



System auch in den sensorischen Endapparaten durch Beeinflussung der Membran-Permeabilität des Rezeptors den Aktionsstrom induziert.

J. SZENTÁGOTHAI, K. RAJKOVITS

ANATOMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

### **Quantitative Veränderungen der synaptischen Artikulationsfläche an von ihrem peripheren Versorgungsgebiet abgetrennten Rückenmarksabschnitten**

An neugeborenen Hunden wurden die peripheren Zweige des Plexus lumbalis und ischiadicus durchschnitten und ihre Regeneration verhindert. Bei den im Alter von 5 Monaten getöteten Tieren waren die Berührungsflächen der synaptischen *Held-Auerbach*schen Endfüßchen auf Schaltneuronen der operierten Seite gegenüber der unversehrten erheblich kleiner. Da durch den ausgeführten Eingriff lediglich eine funktionelle, jedoch keine neurale Deafferentation erfolgte, deutet diese Beobachtung darauf hin, dass das Fehlen der Funktion auf die Entwicklung der synaptischen Artikulationsoberflächen einen nachteiligen Einfluss ausübt. Dies bietet gleichzeitig eine Erklärungsmöglichkeit für die neuerdings beobachtete »posttetanische Potentiation« von Synapsen.

GY. SZÉKELY

ANATOMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

### **Optische Lokalisation von Gegenständen bei Transplantation von frühembryonaler Augenanlage**

Bei Transplantation der Augenanlage des Streifenmolches (*Triton taeniatus*) im frühen Neurulastadium (St. 26—28) zeigt die völlig epitheliale Retinaanlage, noch erheblich vor Ausbildung der Nerven Elemente, eine entschiedene lokale Determination. Der Austausch des nasalen und temporalen Retinaquadranten in diesem Alter führt mit der Entwicklung der Sehfähigkeit des Tieres zu unkorrigierbaren Fehlleistungen bei der optischen Lokalisation von Beutegegenständen. Beutestücke im vorderen Gesichtsfeld werden seitlich, solche im seitlichen Gesichtsfeld werden vorne lokalisiert und dementsprechend angegriffen. — Werden im selben Entwicklungsstadium obere und untere Retinaquadranten ausgetauscht, so entstehen keine Fehlleistungen. Aus diesen Befunden wird darauf geschlossen, dass die funktionelle Determination der Retina in kranio-kaudaler Richtung viel früher erfolgt als in dorso-ventraler Richtung.



## Untersuchungen über die Selektivität der Nervenregeneration

An Hunden wurde die Wurzel des Nervus oculomotorius an einer Seite durchtrennt und die Enden sogleich wieder vereinigt, sodann die Zeit der Regeneration (3—8 Monate) abgewartet. Danach wurden nach der Methode von *Szentágothai* einzelne Bogengänge gereizt und die Reflexe sämtlicher Augenmuskeln zugleich registriert. Alle vom regenerierten Oculomotorius innervierten Augenmuskeln zeigten stets genau dieselben Reflexe, gleichzeitig reagierten die vom unversehrten N. oculomotorius innervierten Augenmuskeln je nach dem gereizten Bogengang und der Strömungsrichtung der Endolymph in der Weise, wie dies nach den von *Szentágothai* beschriebenen Reflexen zu erwarten war. Aus diesen Versuchsergebnissen geht einesteils hervor, dass es bei der Regeneration eines einfachen motorischen Nerven keine Selektivität gibt, d. h. die ursprüngliche funktionelle Lokalisation der verschiedenen vom Nerven innervierten Muskeln im Nervenkerne nicht wiederhergestellt wird. Andererseits ist bei den Labyrinthreflexen unter solchen Bedingungen eine funktionelle Korrektur der falsch regenerierten Zusammenhänge nicht nachweisbar.

K. LISSÁK, A. ÁNGYÁN, E. ENDRÓCZI

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Beiträge zum Verhältnis zwischen unbedingter Reflexerregbarkeit und bedingter Reflexfunktion bei bedingten Reflexen mit Speichelsekretion

Aus mehrfach wiederholten Versuchen mit der Bildung von bedingtem Reflex-Stereotypen an fünf Hunden geht hervor :

1. Die regelmässige Sättigung des Versuchshundes unmittelbar vor dem Versuch verhindert nicht die Gestaltung neuer bedingter Reflexe oder experimenteller Stereotypen in der durch die Versuchskammer geschaffenen Ernährungssituation, sondern diese können sich sogar auf hohem Niveau stabilisieren.
2. Bei bereits bestehendem gut eingeübtem bedingten Reflex-Stereotyp verursacht die durch Verabreichung des Mehrfachen der täglichen Kostration gestattete Sättigung — nach einer vorübergehenden relativen Verminderung der bedingten Speichelsekretion —, die Entwicklung einer phasischen (*Wedensky*-) Hemmung mit typischen Kompensations-, Paradox-, Ultraparadox- und Hemmungsstadien.

Dabei verschlechtert sich bei voll entwickelter Hemmung in erster Linie die Differenzierungsbereitschaft des Tieres. Bei intravenöser Verabreichung



von Glukose (0,5 g/kg) vor dem Versuch leidet ebenfalls die Differenzierung, dagegen kann als mögliche Ursache der akuten Verminderung der bedingten Reflexe eine interozeptive Hemmwirkung der Magenüberfüllung angenommen werden.

3. Verabreichung von Insulin (0,5 IE/kg) stellt die Differenzierung auch bei Übersättigung oder Zuckerinfusion ohne wesentliche Blutzuckerverschiebungen wieder her, steigert in den auf die Anwendung folgenden 3—10 Tagen auch die bedingten Reflexe und verbessert die Differenzierung.

Insulin beeinflusst auch die andere, durch Übersättigung oder Zuckerinfusion verschlechterte Variante der inneren Hemmung, die akute Extinktion, günstig. Ihre Wirkung ist demnach auf Grund dieser Versuche gegenüber der Interpretation der Rattenversuche von *Gellhorn* nicht die Lösung oder Deliberation von bedingten Hemmungen, sondern, infolge Ausgleicheung der annehmbaren subkortikalen (Ernährungs-Exzitabilitäts-) und kortikalen (Ernährungs-Adaptations-) Faktoren, die Unterstützung der charakteristischen Rindenfunktion der Differenzierung, d. h. im weiteren Sinne der inneren Hemmung.

A. ÁNGYÁN

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## **Erfahrungen über die sekundären bedingten Reflexe des Menschen mit elektromyographischer Kontrolle**

Zur orientierenden Untersuchung der höheren Nerventätigkeit des Menschen eignet sich am besten die onto- und phylogenetisch am meisten begründete Methode der auf Aufforderung gemachten Bewegung. Die Ausarbeitung des bedingten Reflexes geschieht mit der Modifikation der von *Iwanow-Smolensky* angegebenen Methode, bei Kontrolle der Atmung, der Mitbewegungen der anderen Extremität, des Myogrammes der an der Reaktion teilnehmenden Extensoren und Flexoren, sowie der E. E. G. Mit diesem Verfahren lassen sich die Integration und das Mass der Kompliziertheit des Reflexes sowie einzelne Faktoren der Reproduktion des zweiten Signalsystems gut kontrollieren. Unter dem Alter von vier Jahren und bei schwereren organischen Gehirnveränderungen treten die Bewegungen und Bewegungsintentionen in der Regel mit einem von den angewandten Reizen unabhängigen spontan repetitiven Charakter in Erscheinung, und es gelingt oft nicht — selbst nach längerer Übung — das integrierte Verhalten auszubilden. Für das 4—6jährige Alter, sowie die verminderte Integration der Nervenfunktionen ist charakteristisch die Leichtigkeit, sekundäre bedingte Reflexe auszuarbeiten. In diesen Fällen tritt schon die Tendenz zu repetitiven Reaktionen auf indifferente Reize ohne Signalbedeutung in den Hintergrund.



Im zweiten Signalsystem pflegt die Reproduktion des Reizes und insbesondere der bedingten oder unbedingten Reaktion mit myographisch nachweisbaren Muskeltonusänderungen einherzugehen. Bei neurotischen Individuen oder infolge der emotionellen Wirkung starker, belastender Reize ist eine ähnliche Änderung der bedingten Reflexfunktionen zu beobachten. Einzelne Formen der Aphasie (Heller) und Agnosie zeigen ebenfalls dieses Verhalten. Vom 7—12 jährigen Alter an tritt die Möglichkeit, direkte Verbindungen erster Ordnung auszuarbeiten, sukzessive in den Hintergrund, die entscheidende Rolle in der Differenzierung wird vom Reflexkomponenten des zweiten Signalsystems übernommen, der sich ausgestaltende Reflex ist integriert und steht mit der Bedeutung des Reizes vom zweiten Signalsystem in Verbindung. Die Spiegelung der Verbindung vom zweiten Signalsystem bildet sich parallel mit der Entwicklung der feineren Differenzierung aus. Bei Erwachsenen ist der eine Faktor der Ausbildung des integrierten Reflexes die auf Aufforderung eintretende langdauernde, latente Änderung des Muskeltonus, die elektromyographisch nachweisbar ist. Die elektrographische Beobachtung deutet auch an dieser Stufe auf die Regelung des Verhaltens in bestimmten Perioden hin. Die objektive Registrierung mit Hilfe des Assoziationsversuches orientiert über die Fixation der Komponenten des zweiten Signalsystems. Die Koppelung gepaarter Reizkombinationen mit verschiedenen kontralateralen Extremitätenbewegungen, dann die plötzliche Vertauschung der Reizkombination hat neben Störung der Reflexfunktion Sinnestäuschungen, Reproduktionsstörungen zur Folge, was die entscheidende Rolle der temporären Verbindungen auch an den höchsten Stufen beweist.

B. FEKECS, L. HUNYADI, A. ÁNGYÁN

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

### **Motorische Chronaxieänderungen im Rückenmarksschock**

Unter stabilisierten Bedingungen konstanter Chronaxiebestimmung nimmt die Chronaxie des *M. gastrocnemius* nach Nervendurchtrennung zu und stabilisiert sich bald auf einem ständigen Niveau. Zur Zeit des der Rückenmarksdurchtrennung des Frosches folgenden, wenige Minuten dauernden Schockzustandes zeigt die Muskelchronaxie oszillatorische Schwankungen zwischen extremen Grenzwerten. Durchtrennung der hinteren Wurzeln hebt diese Schwankungen nicht auf, für ihre Entstehung reicht die Durchtrennung der ventralen Rückenmarkshälfte aus. Durchschneidung des Vagus, Exstirpation des Sympathicus oder der Hypophyse beeinflusst nicht die Änderung, was auf den interneuralen Ursprung der Oszillationsänderungen hinweist, infolge des Ausfalls der suprasegmentalen motorischen Innervation. Die durch diese erzeugte relativ konstante



Reizbarkeit scheint eine Vorbedingung der koordinierten Reflextätigkeit zu sein.

I. HUSZÁK, J. DOMONKOS

NERVENKLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

## Über die Schwellungsfähigkeit verschiedener Gewebelemente des Nervensystems

In pathologischen Gehirnen lässt sich häufig beobachten, dass die verschiedenen Gewebelemente des Nervensystems nicht gleichmässig ödematös werden; im allgemeinen ist die Ödembereitschaft der weissen Substanz am grössten. Auch mittels biochemischer Untersuchungen kann festgestellt werden, dass die weisse Substanz unverhältnismässig schwellungsfähiger ist als die graue Substanz. Eben aus diesem Grunde stossen auch verschiedene Enzym-Isolierungsversuche in der weissen Substanz auf grosse Schwierigkeiten. Am auffallendsten ist, dass die Schwellung nicht nur in den verschiedenen gepufferten physiologischen Lösungen, sondern auch im Serum und im Liquor auftritt, was hauptsächlich vom Gesichtspunkt der mit Seruminfiltration verbundenen Krankheitsbilder für weitere pathologische Untersuchungen eine wichtige Aufgabe darstellt.

Die Autoren untersuchten *in vitro* die Schwellung von überlebenden Schnitten und Homogenisaten der weissen und grauen Substanz des Zentralnervensystems unter aeroben und anaeroben Verhältnissen bei 37° C in *Ringer*-Phosphatlösung. Bei der weissen Substanz zeigen Gehirnschnitte und Homogenisate hinsichtlich der Schwellung unter aeroben und anaeroben Bedingungen ein verschiedenes Verhalten, bei der grauen Substanz ist dagegen die Schwellung bei Schnitten und Homogenisaten gleich. Die Schnitte der weissen Substanz nehmen unter aeroben und anaeroben Verhältnissen weit weniger Wasser auf als die entsprechenden Homogenisate.

Die Schwellungsfähigkeit der Homogenisate aus weisser und grauer Substanz zeigt im Serum und in *Ringer*-Phosphatlösung ebenfalls abweichende Ergebnisse. Die weisse Substanz schwillt in der *Ringer*-Phosphatlösung weniger an als im Serum, wo eine auffallende Schwellung eintritt; zwischen den aeroben und anaeroben Bedingungen ist die Differenz minimal. Die graue Substanz schwillt im Gegensatz zur weissen Substanz im Serum weniger an als in *Ringer*-Phosphatlösung. Die graue Substanz verhält sich unter aeroben und anaeroben Bedingungen ebenso wie die Schnitte bzw. Homogenisate anderer Gewebe.

Nach den bisherigen Beobachtungen lässt sich im Nervengewebe, insbesondere in der weissen Substanz, die Wirkung der Aero- und Anaerobiose auf die Schwellungsfähigkeit der Gewebe am entsprechendsten mit der Homogenisat-Technik nachweisen.



E. HETÉNYI, T. KOVÁCS, E. KISS

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## Über den Regulationsmechanismus des Thrombingehaltes im Blute nach schmerzauslösenden Reizen

Die Versuche wurden an nicht narkotisierten Hunden durchgeführt. Schmerz wurde durch einen Kondensator-Glimmlampen-Reizapparat ausgelöst. Blutentnahme geschah aus der Vena jugularis externa. Messung der Thrombininaktivierung erfolgte nach der Methode von Gerendás. — In 13 von 15 Versuchen nimmt die Zeit der Thrombininaktivierung nach dem Schmerzreiz im Mittelwert um 37% ab. Diese Abnahme ist 10—15 Minuten nach dem Reiz am deutlichsten und hält ca. 20—25 Minuten an. Zu gleicher Zeit wird die Gerinnungszeit kürzer, im Mittelwert geht sie auf die Hälfte herab. Etwa von der 20.—25. Minute an — wo auch nach den Literaturangaben der Thrombinspiegel das Maximum erreicht hat — beginnt die Geschwindigkeit der Thrombininaktivierung auf das Normalniveau zurückzukehren, ja steigt für 5—10 Minuten sogar über den Normalwert. In drei auf gleiche Weise ausgeführten Kontrollversuchen wiesen weder die Gerinnungszeit noch die Thrombininaktivierungsgeschwindigkeit wesentliche Schwankungen auf. Aus den Ergebnissen lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass nach schmerzauslösenden Reizen ausser der Erhöhung der Thrombozytenzahl auch die Abnahme der Thrombininaktivierung bei der Erhöhung des Thrombintiters im Blut eine wichtige Rolle spielt. Die verhältnismässig rasche Normalisierung der thrombininaktivierenden Fähigkeit und die Erhöhung über das Normalniveau lassen sich gut mit der Beobachtung von Gerendás und Mitarbeiter erklären, wonach der hohe Thrombintiter die Inaktivierungsgeschwindigkeit steigert.

GY. MESTYÁN

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Die Wirkung kalter und warmer Umgebung auf den Ascorbinsäuregehalt der Nebenniere in Ratten

Es ist bekannt, dass in Zuständen, die bei Thyroxinmangel auftreten (Ratten mit exstirpierter Schilddrüse oder Hypophyse, oder aber mit Methylthiourazil behandelt), bei hoher Temperatur der Umgebung sich der  $O_2$ -Verbrauch trotz einer bedeutenden Hyperthermie nicht erhöht. Gleichzeitig erfolgt aber in kalter Umgebung eine Steigerung des Energieumsatzes.

Es schien daher angebracht, die Wirkung zu untersuchen, die Thyroxinmangel und Thyroxinüberfluss in kalter und warmer Umgebung auf die Reaktion des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems ausüben.



Bei den Untersuchungen wurden normale Ratten, ferner solche mit exstirpierter Schilddrüse und schliesslich mit Thiourazil behandelte Ratten 1 Stunde in einem auf 40—42° C eingestellten Thermostaten, die hyperthyreoiden Tiere in einem auf 32—33° C eingestellten Thermostaten und in einem Eisschrank bei 5—6° C gehalten.

Laut den Ergebnissen senkte sich der Vitamin C-Gehalt der Nebenniere der normalen Ratten in einer Umgebung von 40° C um etwa 30%. Bei derselben Temperatur sank der Vitamin C-Gehalt der Nebenniere von Tieren mit exstirpierter Schilddrüse um 14,5% und jener der mit Methylthiourazil behandelten Tiere um 5%, obwohl ihre Körpertemperatur jenen Grad erreichte, der in normalem Zustand ausnahmslos eine beträchtliche Verminderung des Ascorbinsäuregehalts zur Folge hat. Die hyperthyreoiden Tiere reagierten bereits bei 32° C mit einer etwa 25%igen Verminderung des Vitamin C-Gehaltes. In kalter Umgebung war diese Verminderung in sämtlichen Gruppen gleich gross.

Die abweichende Reaktion gegenüber der warmen und kalten Umgebung weist darauf hin, dass infolge der Funktionsveränderung der Mechanismen des Zentralnervensystems einzelne Reize ihre das Hypophysen-Nebennierenrinden-System aktivierende Wirkung verlieren können, während andere sie beibehalten.

#### I. ANDIK

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

### **Energieumsatz von Thyroxin-toxikotischen Ratten bei verschiedenen Umgebungstemperaturen**

Nach Literaturangaben sind mit grossen Mengen Thyroxin chronisch behandelte Tiere gegen hohe Umgebungstemperatur empfindlich und verenden rascher als in kalter Umgebung. Über den Energieumsatz von Tieren mit Thyroxin-Toxikose bei verschiedenen Umgebungstemperaturen sind Literaturangaben nicht vorhanden.

Die Autoren untersuchten daher die Wirkung von chronisch verabreichten grossen Thyroxin-Mengen (100—200  $\mu$ g) auf den Energieumsatz und die Körpertemperatur von Ratten bei verschiedenen Umgebungstemperaturen (29, 25, 20, 15, 10, 7° C). Der Sauerstoffverbrauch der mit Thyroxin behandelten Ratten ist bei Temperaturen unter 29° und häufig bei 7—10° C am niedrigsten; in diesen Fällen ist ihr Sauerstoffverbrauch mit dem der normalen Ratten identisch. Bei 29° C ist die Thyroxin-toxikotische Ratte hyperthermisch, und ein Teil ihres hohen Sauerstoffverbrauches kommt — wie dies mit Urethan nachgewiesen werden kann —, auf Grund dieses Mechanismus zustande.

Nicht erklären lässt sich hiermit der Umstand, dass der O<sub>2</sub>-Verbrauch bei einer Temperatur unter 25° C weiter abnimmt, obwohl bei 25° C bereits keine Hyperthermie mehr besteht.



## Bestimmung kortinartiger Stoffe im Plasma

In K-Alkoholat-Medium geben Glukokortikoide (Cpd, E und F) sowie 11-Desoxykortikosteron eine Farbreaktion, auf Grund welcher sie bei einer Wellenlänge von 420 m $\mu$  bestimmt werden können. Über den höchsten Wert verfügt der Mensch, danach folgen Kaninchen, Hund und Katze. Nach Entfernung der Nebenniere sowie bei *Addison*scher Krankheit nimmt die Menge der chromogenen Stoffe in hohem Masse ab oder verschwindet, bei Belastungsversuchen nehmen sie jedoch wesentlich zu. Die (kristalline) Analyse der verschiedenen aus der Nebennierenrinde stammenden chromogenen und nicht chromogenen Steroide deutet darauf hin, dass die  $\Delta_4$ -Bindung und die freie Karbonyl-Gruppe der auf dem 17—C-Atom befindlichen Seitenkette für die Wirkung verantwortlich sind.

L. PÖLCZ, E. ENDRÖCZI, K. LISSÁK

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Erregungs- und Hemmungszustände des zentralen Nervensystems im Spiegel der Änderungen des peripheren Blutbildes

In normalem Wachzustande kommt auf die Wirkung emotioneller Reize nach anfänglicher Leukozytose Lymphopenie und neutrophile Granulozytose zustande, die mittels Blutentnahme alle 5—10, beziehungsweise 15 Minuten durch 120—180 Minuten analysiert wurde. In Barbituratnarkose erzeugt die Reizung des N. ischiadicus eine hochgradige Oszillation in der Leukozytenzahl, die durch Abbindung der Milz ausgeschaltet werden kann. Die totale Leukozytenzahl schwankt zwischen 20—80% und ändert sich alle 5 Minuten. Reizung des zentralen Vagusstumpfes ruft eine oszillationsfreie Leukozytenreaktion hervor und hebt die durch Reizung des N. ischiadicus ausgelöste hochgradige Schwankung auf. An frontoparietal dekortizierten Katzen zeigt die nach der Ischiadicusreizung auftretende Reaktion ein völlig umgekehrtes Bild der im Wachzustand am normalen Tier beobachteten Reaktion. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass in der im Wachzustand erfolgten Reaktion das Zusammenwirken des Kortex-Subkortex die physiologische Reaktion gewährleistet. In Barbituratnarkose, wo eine Dysfunktion in der Wirkung des Kortex und Subkortex besteht, äussert sich dieser Zustand in Oszillation. Das Übergewicht des Reizzustandes im Subkortex wurde an dekortizierten Tieren registriert.



C. SZÉP, E. ENDRÓCZY, A. TIGYI

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

**Beiträge zur Endokrinologie verschiedener emotionellen Zustände**

Bei neokortikal operierten Tieren, deren Verhalten durch einen friedlichen ruhigen Zustand charakterisiert ist, unterscheidet sich die Wirkung der Nebennierenrinde kaum von der normalen, während das Kennzeichen der Schilddrüsenfunktion, der Serumeiweissjodspiegel, die normalen Werte übersteigt. Bei archikortikal lädierten, Wutreaktion zeigenden Tieren ist Hyperaktivität der Nebennierenrinde nachweisbar, mit hochgradiger Vermehrung der kortinartigen Stoffe im Plasma und auf Grund des histologischen Bildes. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass in den verschiedenen emotionellen Zuständen nach Entfernung des Neokortex und der archikortikalen Strukturen verschiedene endokrine Zustände in Erscheinung treten.

J. DERJANECZ, A. TIGYI

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

**Wirkung steroider Hormone auf durch Vagotomie verursachte pulmonale neurodystrophische Prozesse**

Wir beobachteten in unseren Versuchen die Wirkung steroider Hormone auf die nach Vagotomie auftretende pulmonale Infiltration. Nach bilateraler zervikaler Vagotomie von mit Steroidhormonen vorbehandelten Ratten beobachteten wir an den Verbindungen von luteoider Aktivität eine die pulmonale Infiltration in hohem Masse verhütende Wirkung. Das mineralo-kortikoid aktive DOCA verlängerte die Überlebenszeit nach Vagotomie. Derivate von testoider, follikuloider Aktivität verschlimmerten dagegen das der Vagotomie folgende Lungenödem.

A. TIGYI

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

**Rolle der Vagusafferentation in der Sicherung der Homeostase des Organismus**

Bei Untersuchung der Ursache des Vagustodes nach bilateraler, zervikaler Vagotomie ist auf Grund mehrerer Versuchsergebnisse anzunehmen, dass die Ursache des Vagustodes — im Gegensatz zu den bisherigen Theorien, welche die durch den Ausfall der Vagusafferentation bedingten pulmonalen Prozesse



für entscheidend halten — im Ausfall der Vagusafferentation liegt, da der Organismus in Ermangelung der letzteren nicht imstande ist, seine Homeostase zu sichern.

In den bisherigen Versuchen beobachteten wir nach bilateraler, zervikaler Vagotomie Dysfunktion des Hypophysennebennierensystems und hochgradige Erschöpfung der Nebenniere.

K. TÓTH, E. ENDRŐCZI, A. TIGYI

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

### **Wirkung der Steroidhormone und ihrer Abkömmlinge auf die Empfindlichkeit der quergestreiften und glatten Muskulatur gegenüber chemischen Mediatoren**

Wir prüften die Wirkung sexueller und Nebennierenhormone *in vitro* auf die quergestreifte Muskulatur des Frosches, beziehungsweise auf die Darmmuskulatur der Säugetiere. Die Grenze der benützten Steroide schwankte zwischen 5—10  $\mu\text{g/ml}$ . Die Steroide von luteoider und testoider Wirkung hemmen, die follikuloid wirkenden steigern die Azetylcholinempfindlichkeit des *M. rectus abdominis*. Diese Wirkung konnte an der glatten Säugetiermuskulatur nicht beobachtet werden. Die niedrige Konzentration und die Gruppenreaktion der verwandten Steroide spricht für eine spezifisch-biologische Wirkung.

T. G. KOVÁCS, E. KOVÁCS-JUHÁSZ, A. KOVÁCS

HYGIENISCHES INSTITUT UND PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

### **Herstellung eines bei adrenaletomierten Ratten Eosinopenie verursachenden Stoffes aus der Leber**

Autoren stellten aus frischer Rinderleber einen in Form von Barium- und Silberpräzipitat abspaltbaren Stoff her, mit dem bei adrenaletomierten Ratten eine bedeutende Eosinopenie verursacht werden kann.

An den adrenaletomierten Ratten wurde der Erfolg der Operation mit der Adrenalin-Probe kontrolliert. Bei den Versuchen fanden nur solche adrenaletomierte Ratten Verwendung, bei denen 4 Stunden nach subkutaner Injektion von 75  $\mu\text{g}$  Adrenalin keine Abnahme in der Zahl der eosinophilen Zellen beobachtet wurde.

Der Wirkstoff aus 100 g Leber (15—25 mg) verursachte 4—5 Stunden nach der intraperitonealen Einspritzung eine 45—50%ige Eosinopenie. Der Wirk-



stoff aus 200 g Leber führte zu einer 60—65%igen Senkung der Zahl der eosinophilen Zellen, während nach Verabreichung des Wirkstoffes aus 500 g Leber die Senkung etwa 80% betrug.

Der Wirkstoff ist in 80%igem Alkohol gut löslich, in Azeton und Äther bei Säurereaktion unlöslich.

Der die Eosinopenie verursachende Stoff ist leicht zersetzlich. Bei längerem Stehen wird er auch in der Leber selbst inaktiv; die Herstellung gelingt nur aus frischer Leber.

In einer  $N/100$  NaOH-Lösung geht der Stoff bei Zimmertemperatur innerhalb von 3—4 Stunden zugrunde. In  $N/100$  HCl-Lösung verliert er bei Zimmertemperatur innerhalb von 12 Stunden und im Eisschrank innerhalb von 24 Stunden nur unwesentlich an Wirksamkeit; nach 72stündiger Aufbewahrung im Eisschrank nimmt die Aktivität bereits ab. In gefrorenem Zustand bei  $-20^{\circ}\text{C}$  behält der Stoff seine Wirksamkeit auch noch nach 4 Wochen.

Auf Grund papierchromatographischer Untersuchungen ist der Stoff mit Cortison oder Hydrocortison nicht identisch.

T. KEMÉNY, P. KERTAI, P. WEISZ

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Weitere Untersuchungen über Zusammenhang zwischen Aneurin und dem Hypophysen-Nebennierenrindensystem

In früheren Untersuchungen wiesen wir darauf hin, dass die durch Adrenalin und Histamin veranlasste Nebennieren-Ascorbinsäureverminderung bei rückenmarksdurchtrennten Ratten durch 2 mg/100 g s. c. verabfolgtes Aneurin verhindert werden kann.

Des weiteren wiesen wir nach, dass bei intakten Tieren die nach Nebennierenexstirpation, also auf die Wirkung einer Operation erfolgende Ascorbinsäureverminderung auch signifikant geringer wird.

Die Wirkung des Aneurins beobachteten wir stundenlang und fanden, dass sie auch nach mehreren Stunden besteht.

Die Untersuchung der Hypophysenzellen zeigte nach einmaliger Verabfolgung von 2 mg/100 g Aneurin bedeutende Abweichungen. Die Zahl der basophilen Zellen erhöhte sich um mehr als 100%, ihr Plasma lockerte sich auf und sie zeigten verminderte Granulation. Die Zahl der azidophilen Zellen verminderte sich um 15%, die der chromophoben um 5—6%.

Es ist wahrscheinlich, dass die hemmende Wirkung des Aneurins mit den qualitativen und quantitativen Veränderungen der Hypophysenzellen in Zusammenhang gebracht werden kann.



L. CSALAY, G. HORVÁTH, P. KERTAI, K. IVÁNYI, A. POTONDI

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf die Histamindetoxikation

Wir haben bewiesen, dass i. v. verabfolgtes Histamin aus dem Blute von mit Cortison behandelten Ratten schneller verschwindet als aus dem der Kontrollen. Dasselbe kann auch nach ACTH-Dosierung beobachtet werden, also steigert auch das aus der Nebenniere des Tieres in die Zirkulation hineingeratene Cortison die Elimination des Histamins. DOCA übt auf diesen Prozess überhaupt keine Wirkung aus.

Die langsame Histaminelimination der nebennierenexstirpierten Ratten kann durch chronische Zugabe von Cortison in 60% normalisiert werden. DOCA hat überhaupt keine Wirkung auf diesen Prozess. Cortison + DOCA chronisch gemeinsam verabreicht korrigiert die unzureichende Histamindetoxikation von nebennierenexstirpierten Ratten in 80%. Unsere Ergebnisse weisen also darauf hin, dass die Nebenniere auf die Histamindetoxikation durch Cortison wirkt.

Cortison sowie ACTH mittels Gefässtesten (Rektaltemperatur, Blutdruck) untersucht, vermindern in Ratten die Histaminempfindlichkeit, jedoch bleibt der Magentest negativ. Bei Meerschweinchen kann an denselben Testen die Veränderung der Histaminempfindlichkeit nach chronischer Verabreichung von Cortison und ACTH nicht nachgewiesen werden.

G. DOMBRÁDI, I. KARÁDY

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

## Wirkung von Adrenalin auf die Wundheilung bei Ratten

*Delaunay* nannte Adrenalin auf Grund seiner am Mesoappendix der Ratte mit Adrenalinbeträufelung durchgeführten Untersuchungen ein antiinflammatorisches Hormon. Zweck unserer gegenwärtigen Versuche war, die auf die Wundheilung der Ratte ausgeübte Wirkung des Adrenalins nach systematischer, prolongierter Verabfolgung des Mittels zu untersuchen. Die Experimente wurden an 32 weissen männlichen Ratten vorgenommen.

Die eine Hälfte der Tiere erhielt laufend Adrenalin subkutan injiziert, und am 17. Tage haben wir dann bei sämtlichen Tieren auf die gleiche Weise Schnittwunden an der Haut angelegt und diese zu verschiedenen Zeitpunkten histologisch untersucht.

Das beobachtete histologische Bild stimmte mit den in der Literatur bei anderen Tierarten beschriebenen, nach Verabfolgung von Cortison bzw. von *Kendall's* E-Verbindung sowie mit den bei der *Cushingschen* Krankheit beobachteten Veränderungen überein (omnielementäre Mesenchym-Suppression). Nach



den Ergebnissen der übrigen Untersuchungen (Bestimmung der Gewichtsveränderung der Tiere, der eosinophilen Zellenzahl, des Nebennierengewichtes, Untersuchung des histologischen Bildes der Nebenniere und des Nachwachsens des Haarbestandes) wiesen die Tiere Zeichen einer erhöhten Nebennierenrindenaktivität auf. Diese Tatsache sowie das Vorkommen solcher Veränderungen, wie sie auf die Wirkung von Cortison auch sonst bekannt sind, weist eher auf eine indirekte, durch die Nebenniere zur Geltung kommende physiologische Wirkung als auf einen pharmakologischen Effekt des Adrenalins hin.

Diese von uns früher als »physiologische Aktivierung« bezeichnete Methode erwies sich als geeignet zur gesteigerten und längere Zeit anhaltenden Freisetzung endogener Kortikoide. Mit diesem Verfahren gelang es auch, die Wundheilung der bisher von dem Standpunkte der Wundheilung für cortisonresistent gehaltenen Ratten zu beeinflussen. Ganz analoge endogene Cortisonaktivierungen können auch im menschlichen Organismus infolge sich häufig wiederholender *Cannonscher* Notfallsreaktionen zustande kommen.

E. KOKAS, I. MICZBÁN

HISTOLOGISCHES UND EMBRYOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## **Wirkung von Nukleotiden auf Herz und Nebenniere während Arbeit**

Frühere Beobachtungen bewiesen, dass das embryonale Herz einen biologisch aktiven Stoff enthält, der mit dem Guanilsäuregehalt des Herzmuskels in irgendeinem Zusammenhang steht. Die Autoren führten Schwimmversuche an Ratten aus, um die Rolle der Nukleotide in der Leistungsfähigkeit des Herzmuskels zu untersuchen.

Die Versuche wurden mit etwa 100 Tieren ausgeführt, deren grösster Teil aus der selben Zucht stammte. Sie wurden in vier Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt täglich i. m. physiologische NaCl-Lösung, die zweite embryonalen Herzextrakt, die dritte ATP-Na, die vierte Guanilsäure-Na. Die Injektionen wurden zwei Wochen vor den Schwimmversuchen begonnen und wurden auch während der Schwimmversuche fortgesetzt. Guanilsäure-Natrium war von *Banga* aus embryonalen Herzen hergestellt worden. Innerhalb jeder Tiergruppe wurden schwimmende und ruhende Tiere voneinander abgesondert. Während der einzelnen Phasen der Schwimmversuche geschah die Verarbeitung der schwimmenden und ruhenden Tiere gleichzeitig. Im Verlauf der Versuche wurden Gewicht der Tiere und Schwimmzeiten kontrolliert und nach der Tötung der Tiere das Gewicht von Herz und Nebenniere bestimmt.

Die Versuche ergaben übereinstimmend, dass während sich bei den mit physiologischer NaCl-Lösung behandelten Tieren durch die Arbeitsleistung Nebennieren- und Herzhypertrophie entwickelten, bei den mit embryonalem



Herzextrakt behandelten Tieren Hypertrophie kaum vorkam. Bei den mit Guanilsäure behandelten Tieren konnte man, obwohl ihre Leistung die der sämtlichen übrigen Gruppen weit übertraf, weder Herz- noch Nebennierenhypertrophie beobachten. Die mit ATP behandelten Tiere wiesen keine Herzhypertrophie auf, während die Nebenniere eher eine Gewichtsabnahme zeigte. Herz- und Nebennierenhypertrophie sind bei den mit NaCl behandelten Tieren am 12.—14. Tage der Schwimmversuche bereits ebenso kräftig entwickelt wie am 22.—25. Tage. Bei den mit dem embryonalen Herzextrakt behandelten Tieren trat die erwähnte geringfügige Hypertrophie in einem späteren Stadium der Schwimmversuche, am 17.—19. Tage, auf.

Die Arbeitsleistung wurde am kräftigsten durch Guanilsäure gesteigert. Gegenüber den mit NaCl behandelten Tieren erhöhte die Guanilsäure die Arbeitsleistungsfähigkeit auf das Mehrfache des Ausgangswertes. ATP und embryonaler Herzextrakt steigern die Arbeitsleistungsfähigkeit, jedoch in geringerem Masse als die Guanilsäure.

Die statistische Verarbeitung der Ergebnisse weist signifikante Abweichungen auf.

Zur Klärung des Wirkungsmechanismus der Arbeitshypertrophie hemmenden Substanzen sind mehrere Versuchsreihen im Gange. Die vorliegenden Versuche haben auch die entscheidend wichtige Frage noch nicht geklärt, welche Rolle dem Zentralnervensystem bei der Erzielung der Wirkung zukommt. Die Feststellung dieser Rolle des Nervensystems wird der nächste Schritt im Rahmen dieser Versuche sein.

S. LÁNG

NEUROLOGISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## **Täglicher Rhythmus in der Entleerung von 17-Ketosteroiden**

Die Untersuchungen wurden 2 Jahre hindurch an derselben Person vorgenommen. Der Betreffende verrichtete sein Tagewerk, nährte sich entsprechend, leistete keine schwere körperliche Arbeit. Die Harnsammlung geschah in 1—4 stündlichen Raten. Die Werte der Entleerung von 17-Ketosteroiden schwankten zwischen 5,66—28,8 mg, der Durchschnittswert war 13,75 mg. 20% der gefundenen Werte waren unter 10 mg, 15% über 20 mg, die übrigen zwischen 10—20 mg. Bei Betrachtung der einzelnen Jahreszeiten konnte keine jahreszeitliche Schwankung festgestellt werden. Während des Tages schwankten die Werte der stündlichen Entleerungen zwischen 0,05—2,2 mg, die Durchschnittswerte sämtlicher Bestimmungen zwischen 0,35—1,07 mg. Die entleerte Menge war zwischen 2—6 Uhr am grössten (0,93—1,07 mg), am geringsten zwischen 12—20 Uhr (0,36—0,40 mg). An anderen Personen vorgenommene Untersuchungen zeigten denselben Rhythmus.



GY. VAJDA, G. HORVÁTH, E. TÓTH, G. LUDÁNY

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Die Wirkung von Cortison und ACTH auf die Auswanderung und Bakterienphagozytose der Leukozyten

Wir berichteten schon vorhergehend mehrere Male, dass Cortison auf die Phagozytose der Leukozyten *in vitro* wirkungslos ist, hingegen wird diese *in vivo* in reversibler Weise vermindert. Nach neueren Angaben übt Cortison, bzw. ACTH auch auf die entzündlichen Prozesse eine gewisse Wirkung aus. In gegenwärtigen Experimenten untersuchten wir, wie Cortison bei Ratten die Auswanderung der Leukozyten in die freie Bauchhöhle modifiziert. In normalen Ratten, welchen 5 ml/100 gr sterile Bouillon intraperitoneal injiziert wurde, steigt die Zahl der in die Bauchhöhle geratenen Leukozyten während 7 Stunden auf 1,13 Million/g. Dieser Wert ändert sich nach 3tägiger Cortison-Behandlung ( $3 \times 1,5$  mg i. m.) nicht. Die Vitalität der ausgewanderten Leukozyten ist aber vermindert, und ihre phagozytäre Fähigkeit sinkt auf die Hälfte.

Nach einmaliger i. m. ACTH-Verabreichung (14 Einheiten) vermindert sich bei Kaninchen (nach *Wright*) die phagozytosefördernde Fähigkeit des Serums. Die weissen Blutkörperchen des behandelten Tiere zeigen auch eine geringere Aktivität (nach *Platonow*). Die Unterschiede schwanken zwischen 19 und 32%. Statistische Berechnungen beweisen die Bewertbarkeit der Ergebnisse. Der zweite Teil der Wirkung schlägt bei jedem Fall in eine ungefähr der Verminderung des ersten Teiles ähnliche Erhöhung über. Die zweiphasige Änderung verläuft binnen 6 Stunden. Diese Wirkungen berühren in gleichem Ausmass sowohl die phagozytosefördernde Fähigkeit des Serums wie auch die zirkulierenden Leukozyten. Während diesen 6 Stunden zeigt die Zahl der Leukozyten und Lymphozyten eine akute ACTH-Wirkung. Durch 2stündliche Verabreichung von ACTH (15 Einheiten) kann die akute ACTH-Wirkung nicht verlängert werden. Der Effekt verläuft im allgemeinen der akuten Wirkung entsprechend mit kleineren Schwankungen.

Die Zahl der Thrombozyten wird bei Kaninchen durch die Zugabe einer einzigen ACTH-Dosis (15 Einheiten) herabgesetzt. Die Verminderung kann 50% übersteigen. Die obigen ACTH-Wirkungen stimmen mit den durch Cortison gewonnenen überein.



A kiadásért felel: Mestyán János

Műszaki felelős: Farkas Sándor

Kézirat beérkezett: 1954 I. 20. — Terjedelem: 8 $\frac{1}{4}$  (A/5) ív

---

Akadémiai nyomda, V., Gerlőczy-u. 2. — 29457/54 — Felelős vezető: ifj. Puskás Ferenc







